Les Hormones Hypothalamo-Hypophysaires

Objectifs pédagogiques intermédiaires

1.2- Chapitre sur « Les hormones Hypothalamo-Hypophysaires »

A l'issue de sa formation, l'étudiant de 2ème année de médecine doit être capable de :

Enumérer les fonctions biologiques essentielles dans lesquelles les hormones du complexe hypothalamo-hypophysaire sont impliquées.

Décrire la topographie du complexe hypothalamo-hypophysaire et son rôle d'interface entre le système nerveux central et les organes périphériques.

Expliquer les concepts de neurohormone et de neurosecrétion.

Décrire les trois modes de communication, avec leurs caractéristiques, entre les neurones et leurs cellules cibles.

Décrire les relations organiques qui existent entre l'hypothalamus et chacun des deux lobes de l'hypophyse.

Décrire le processus d'amplification en cascade observé entre l'hypothalamus, l'antéhypophyse et les glandes endocrines périphériques.

Décrire les cinq axes fonctionnels réalisés par l'hypothalamus, l'antéhypophyse et les glandes endocrines et organes cibles périphériques.

Caractériser les trois types de projections axonales des neurones du noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus.

Corréler la morphologie et les fonctions des différents types de neurones du noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus.

Décrire les différences entre une hormone et un neurotransmetteur.

Schématiser la composition organique du complexe hypothalamo-post-hypophysaire.

Décrire toutes les étapes de biosynthèse des hormones du complexe hypothalamo-hypophysaire, du premier précurseur inactif, jusqu'à l'obtention de l'hormone active.

Localiser au niveau subcellulaire les évènements biochimiques qui se produisent au cours du processus de biosynthèse des hormones hypothalamiques.

Corréler l'homologie structurale de l'ADH et de l'ocytocine avec l'évolution de leurs gènes.

Décrire les principales étapes du mécanisme d'exocytose des hormones protéiques.

Corréler le mode de libération des deux hormones hypothalamo-post-hypophysaires (ADH et ocytocine) avec le mode de stimulation de leurs neurones respectifs.

Décrire les différents mécanismes d'action moléculaire de l'ADH pour exercer ses activités physiologiques.

Enumérer les facteurs qui interviennent dans la régulation de la libération de l'ADH et leur mécanisme d'action.

Décrire le mécanisme d'action de l'ocytocine au cours de l'accouchement.

Préciser les actions de l'ocytocine et de l'ADH sur le comportement et leurs éventuelles retombées thérapeutiques.

Décrire la structure et les mécanismes d'action des facteurs hormonaux hypothalamiques, antéhypophysaires et hépatique qui interviennent dans la régulation de la croissance staturale.

Caractériser les différentes sources tissulaires de la somatostatine 14 (SS-14), ses actions physiologiques et ses différents récepteurs.

Décrire les facteurs hormonaux qui interviennent dans la régulation de la libération de la prolactine et leur mode d'action.

Décrire la structure et les origines tissulaires de la prolactine.

Lister les différents types de récepteurs de la prolactine et les actions physiologiques médiées par chacun d'eux.

Expliciter, à l'aide de l'exemple de la proopiomélanocortine (POMC), le concept de polyprotéine.

Décrire le rôle des hormones et des neurotransmetteurs qui interviennent dans la régulation de l'axe de la cortico-surrénale.

Décrire le rôle des hormones et des neurotransmetteurs qui interviennent dans la régulation de l'axe de la thyroïde.

Décrire la structure, l'origine tissulaire, le mode d'action, la place et les interrelations des hormones du complexe hypothalamo-antéhypophysaire (GnRH, le GnIH, les kisspeptines, la neurokinine B, la dynorphine, la FSH et la LH) et des gonades, dans la régulation des axes de l'ovaire et du testicule.

Décrire le modèle de spécificité négative utilisée par la LH, la FSH et la TSH pour interagir avec leurs récepteurs respectifs.

Les Hormones Hypothalamo-Hypophysaires

Pourquoi étudier les HHH ?

1- En raison de leurs implications dans des fonctions essentielles de l'organisme;

2- Pour comprendre la physiopathologie des pathologies endocriniennes

et leur prise en charge rationnelle.

L. Griene - Douaïbia / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Hypophysaires

Plan du cours

1- Caractéristiques générales du complexe hypothalamo-hypophysaire

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

3- Le complexe hypothalamo-anté-hypophysaire

L. Griene - Douaïbia / Février 2020

1- Caractéristiques générales du complexe hypothalamo-hypophysaire

1.1 Fonctions assurées

1.2 Topographie / Interface entre le SNC et la périphérie

1.3 Concept de neuropeptides / Neurosécrétion

1.4 Les 3 modes de communication entre un neurone et ses cellules cibles (vitesse / concentration / réponse)

1.5 Solutions aux contradictions apparentes entre la taille et les fonctions exercées par le complexe :

1.5.1 Relation vasculaire / Complexe Hypothalamo-antéhypophysaire / les différents axes endocriniens

1.5.2 Relation nerveuse / Complexe Hypothalamo-post-hypophysaire

L. Griene - Douaïbia / Février

1- Caractéristiques générales du complexe hypothalamo-hypophysaire

1.1 Fonctions assurées

1.2 Topographie / Interface entre le SNC et la périphérie

1.3 Concept de neuropeptides / Neurosécrétion

1.4 Les 3 modes de communication entre un neurone et ses cellules cibles (vitesse / concentration / réponse)

1.5 Solutions aux contradictions apparentes entre la taille et les fonctions exercées par le complexe :

1.5.1 Relation vasculaire / Complexe Hypothalamo-antéhypophysaire / les différents axes endocriniens

1.5.2 Relation nerveuse / Complexe Hypothalamo-posthypophysaire

L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Hypophysaires

Interviennent dans des fonctions essentielles :

- La reproduction ;

- la survie de l'espèce ;

- Le développement staturo-pondéral….

L. Griene / Février 2020

1- Caractéristiques générales du complexe hypothalamo-hypophysaire

1.1 Fonctions assurées

1.2 Topographie / Interface entre le SNC et la périphérie

1.3 Concept de neuropeptides / Neurosécrétion

1.4 Les 3 modes de communication entre un neurone et ses cellules cibles (vitesse / concentration / réponse)

1.5 Solutions aux contradictions apparentes entre la taille et les fonctions exercées par le complexe :

1.5.1 Relation vasculaire / Complexe Hypothalamo-antéhypophysaire / les différents axes endocriniens

1.5.2 Relation nerveuse / Complexe Hypothalamo-posthypophysaire

L. Griene / Février 2020

Caractéristiques Générales (1)

Le complexe Hypothalamo-Hypophysaire
par sa topographie constitue

l' interface

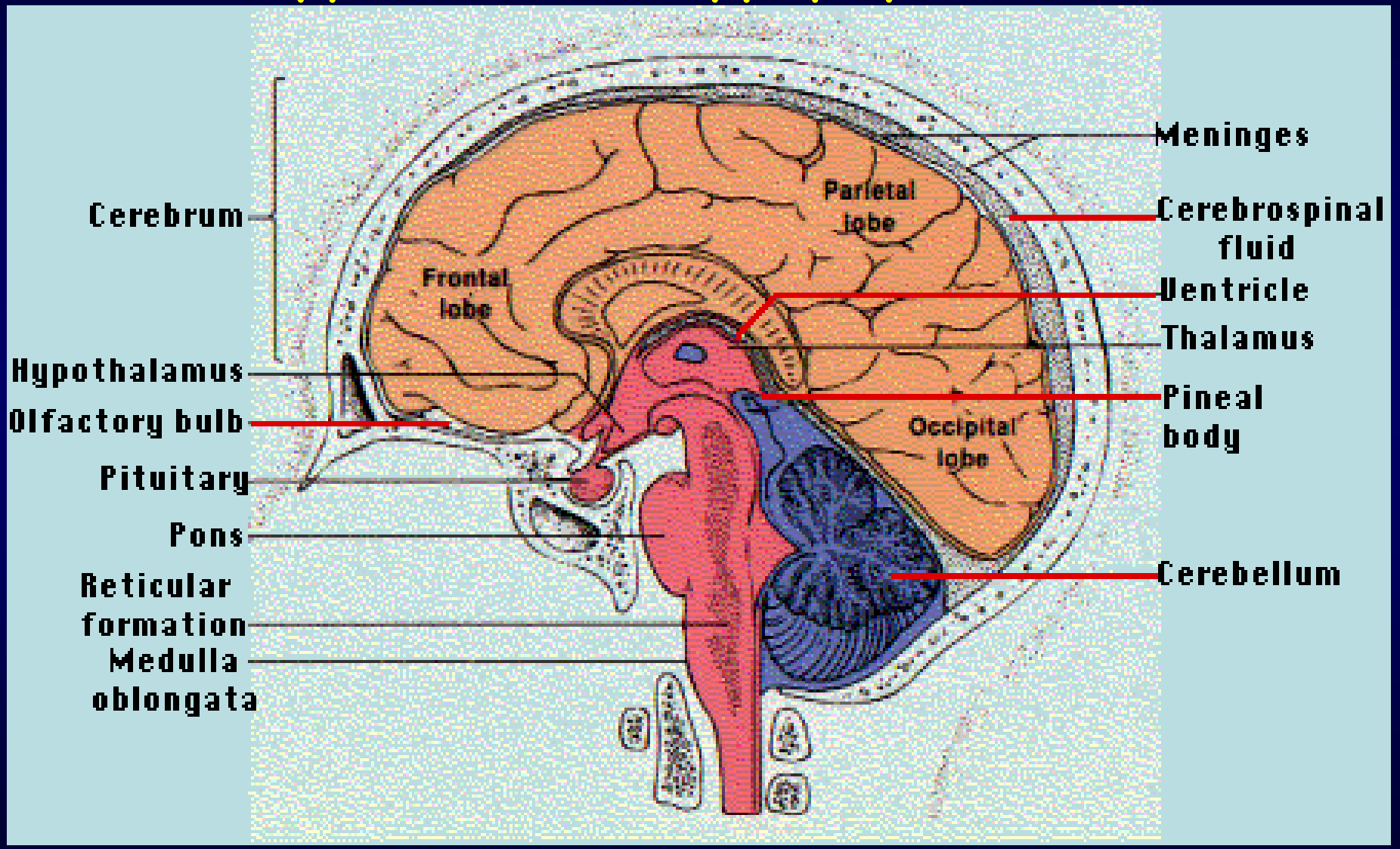
entre le SNC

et

le système endocrinien périphérique

L. Griene / Février 2020

Topographie du Complexe Hypothalamo-Hypophysaire (2)

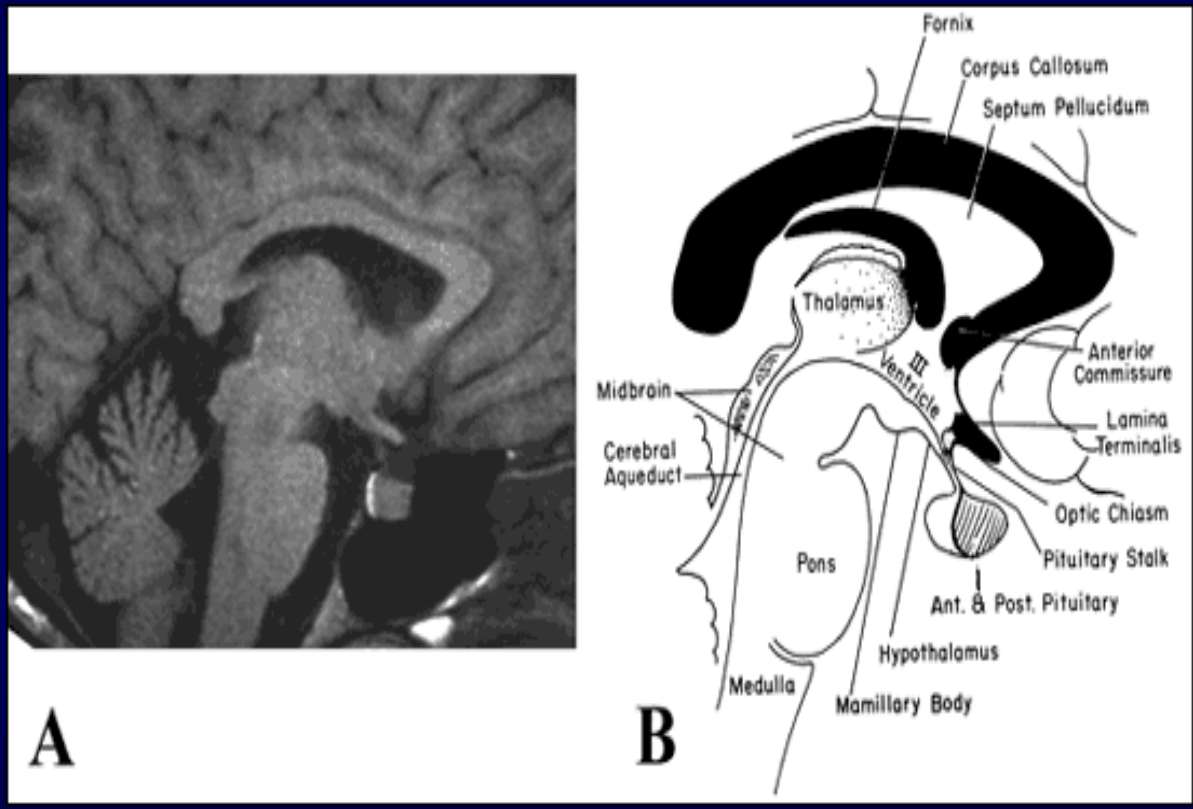


L. Griene / Février 2020

Caractéristiques Générales (3)

L' Hypothalamus et
l' Hypophyse
interviennent dans des
fonctions essentielles :
la reproduction
et
la survie de l' espèce

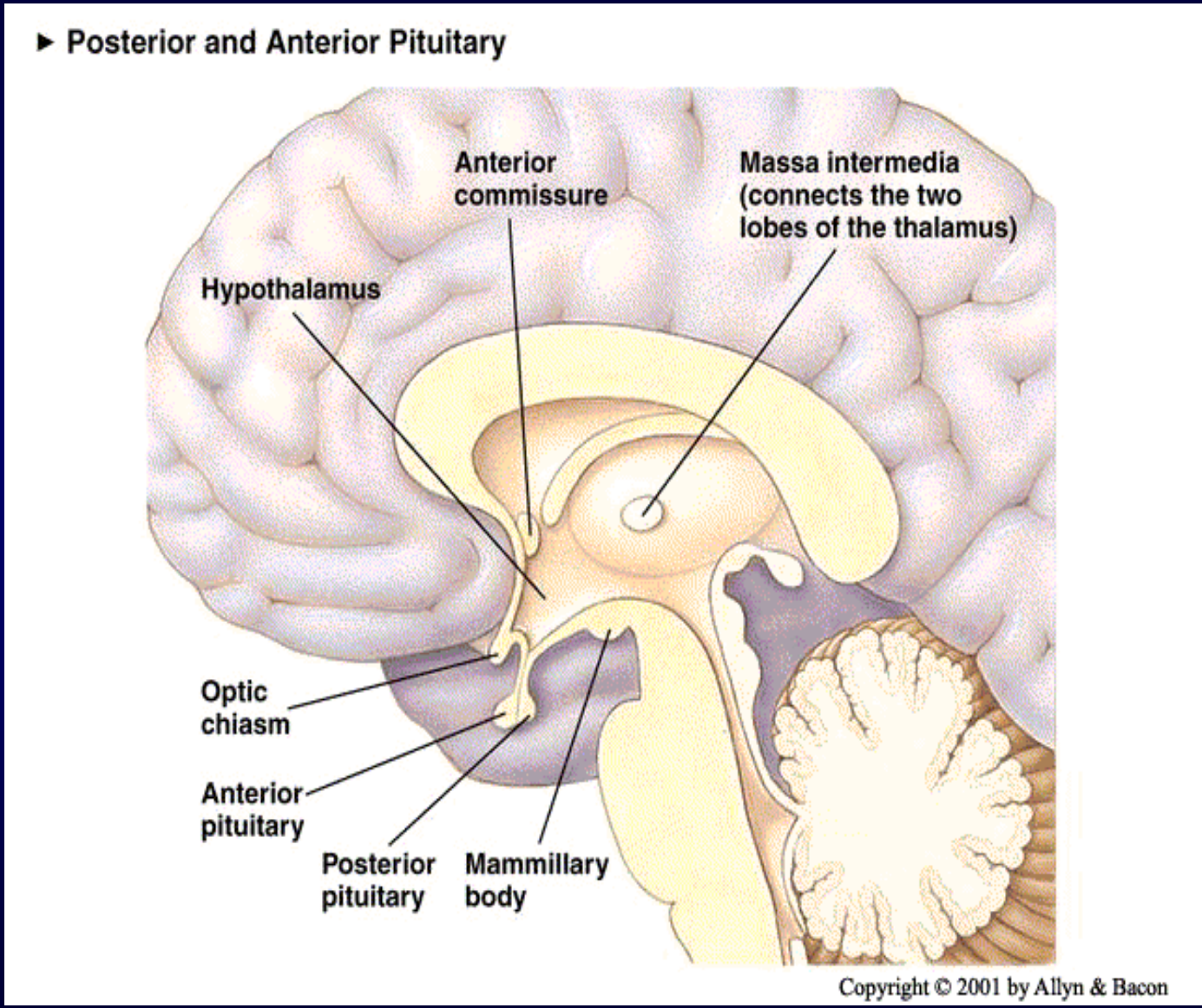
Protection particulière
de l' Hypophyse:
Est enchâssée dans une
structure osseuse,
la selle turcique
de l' os sphénoïde



L. Griene / Février 2020

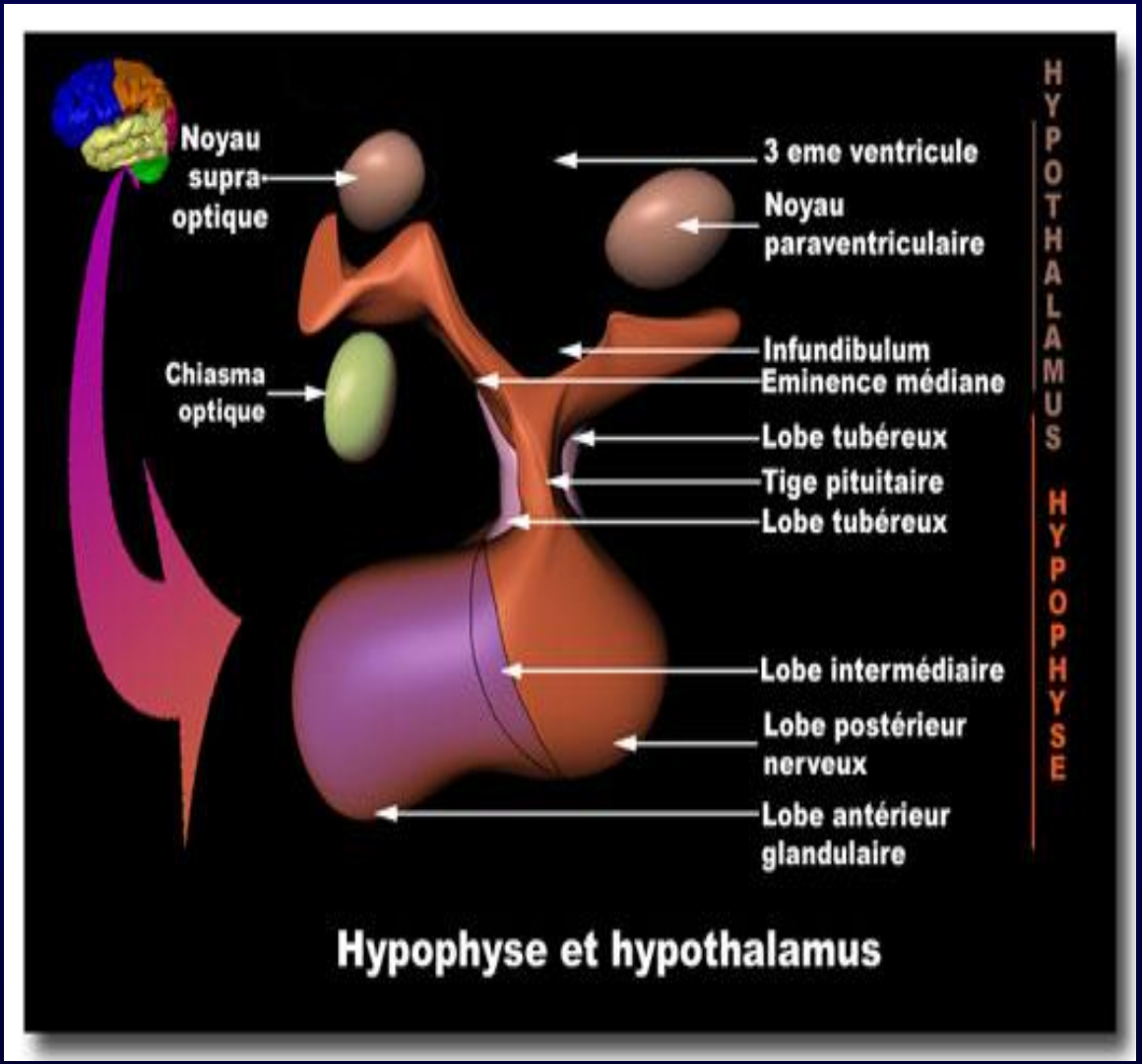
Caractéristiques Générales (4)

Interface entre le SNC et la périphérie



Caractéristiques Générales (5)

Anatomie de
l' Hypothalamus
Et de
l' Hypophyse



L. Griene / Février 2020

Caractéristiques Générales (6)

Hypothalamus

1-2% du volume cérébral

Constitué de 14 noyaux

Hypophyse

0,6g

1g chez la femme enceinte

2 lobes distincts:

Antérieur = Antéhypophyse ou Adénohypophyse

Postérieur = Post-Hypophyse ou Neurohypophyse

Lobe intermédiaire
(Reliquat embryonnaire chez l' Homme;
Développé chez certaines espèces animales)

L. Griene / Février 2020

1- Caractéristiques générales du complexe hypothalamo-hypophysaire

1.1 Fonctions assurées

1.2 Topographie / Interface entre le SNC et la périphérie

1.3 Concept de neuropeptides / Neurosécrétion

1.4 Les 3 modes de communication entre un neurone et ses cellules cibles (vitesse / concentration / réponse)

1.5 Solutions aux contradictions apparentes entre la taille et les fonctions exercées par le complexe :

1.5.1 Relation vasculaire / Complexe Hypothalamo-antéhypophysaire / les différents axes endocriniens

1.5.2 Relation nerveuse / Complexe Hypothalamo-posthypophysaire

L. Griene / Février 2020

Caractéristiques Générales (7)

Les hormones hypothalamiques et hypophysaires sont de nature

peptidique ou protéique

Concepts de

- Neuropeptides / Neurohormones
- Neurosécrétion

L. Griene / Février 2020

1- Caractéristiques générales du complexe hypothalamo-hypophysaire

1.1 Fonctions assurées

1.2 Topographie / Interface entre le SNC et la périphérie

1.3 Concept de neuropeptides / Neurosécrétion

1.4 Les 3 modes de communication entre un neurone et ses cellules cibles (vitesse / concentration / réponse)

1.5 Solutions aux contradictions apparentes entre la taille et les fonctions exercées par le complexe :

1.5.1 Relation vasculaire / Complexe Hypothalamo-antéhypophysaire / les différents axes endocriniens

1.5.2 Relation nerveuse / Complexe Hypothalamo-posthypophysaire

L. Griene / Février 2020

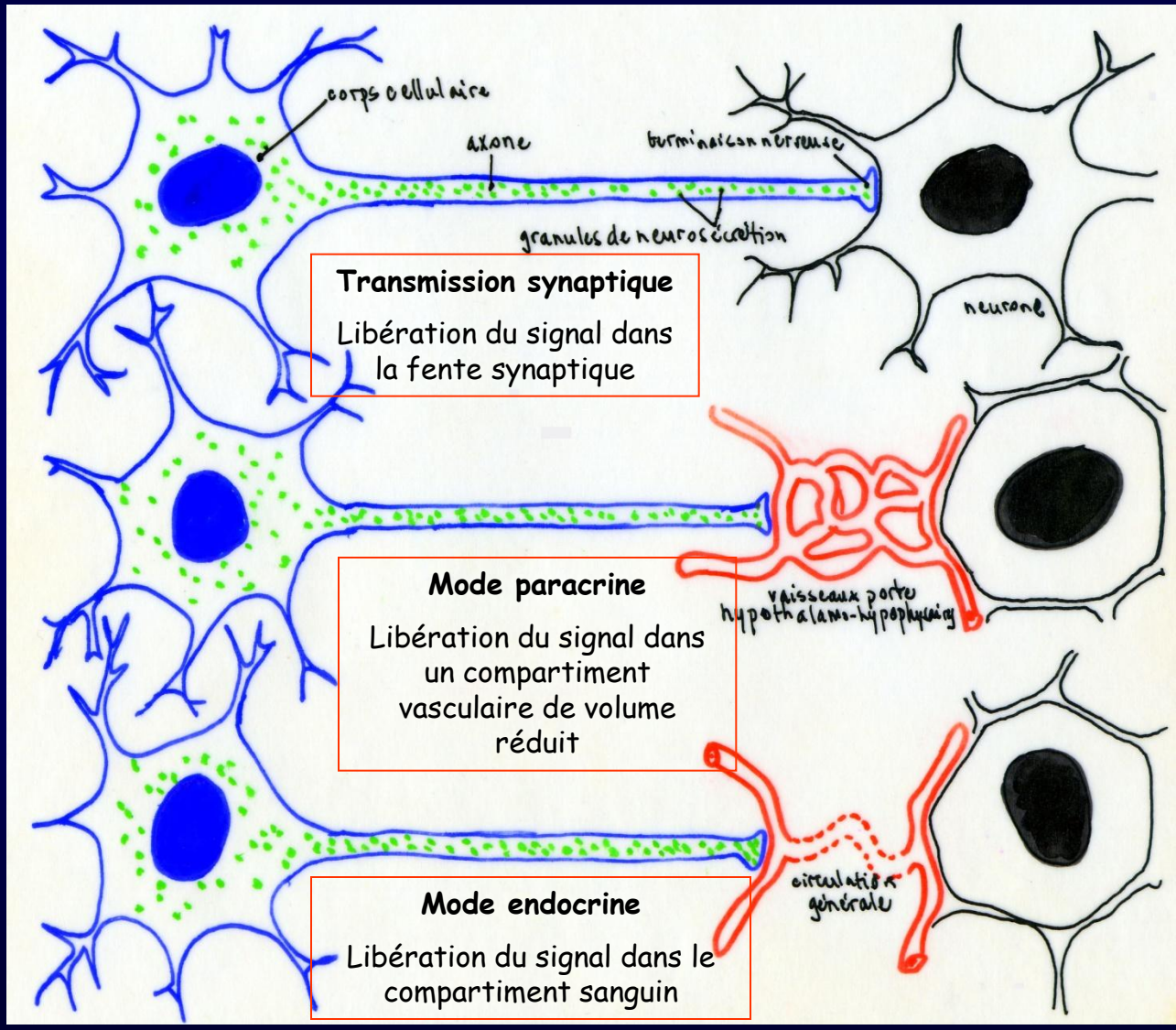
Caractéristiques Générales (8)

3 Modes de Communications entre un neurone et ses cellules cibles par le biais de molécules informationnelles

1 -Vitesse de transmission

2-Quantité de molécules libérées et Concentration du signal

3- Nb cellules cibles atteintes simultanément



1- Caractéristiques générales du complexe hypothalamo-hypophysaire

1.1 Fonctions assurées

1.2 Topographie / Interface entre le SNC et la périphérie

1.3 Concept de neuropeptides / Neurosécrétion

1.4 Les 3 modes de communication entre un neurone et ses cellules cibles (vitesse / concentration / réponse)

1.5 Solutions aux contradictions apparentes entre la taille et les fonctions exercées par le complexe :

1.5.1 Relation vasculaire / Complexe Hypothalamo-antéhypophysaire / les différents axes endocriniens

1.5.2 Relation nerveuse / Complexe Hypothalamo-posthypophysaire

L. Griene / Février 2020

❒ Glandes de petite taille
(cellules en nombre limité)

❒ Fonctions importantes

Comment concilier ces 2 caractéristiques apparemment contradictoires ?

1ère Solution

En amplifiant le signal hypothalamique par des réactions en cascade !

(Complexe Hypothalamo-Antéhypophysaire)

Complexes Anatomo-Fonctionnels

1- Entre l' Hypothalamus

et

l' antéhypophyse

Relais ou Amplificateur primaire

Grâce à un réseau capillaire
Le système porte Hypothalamo-Hypophysaire

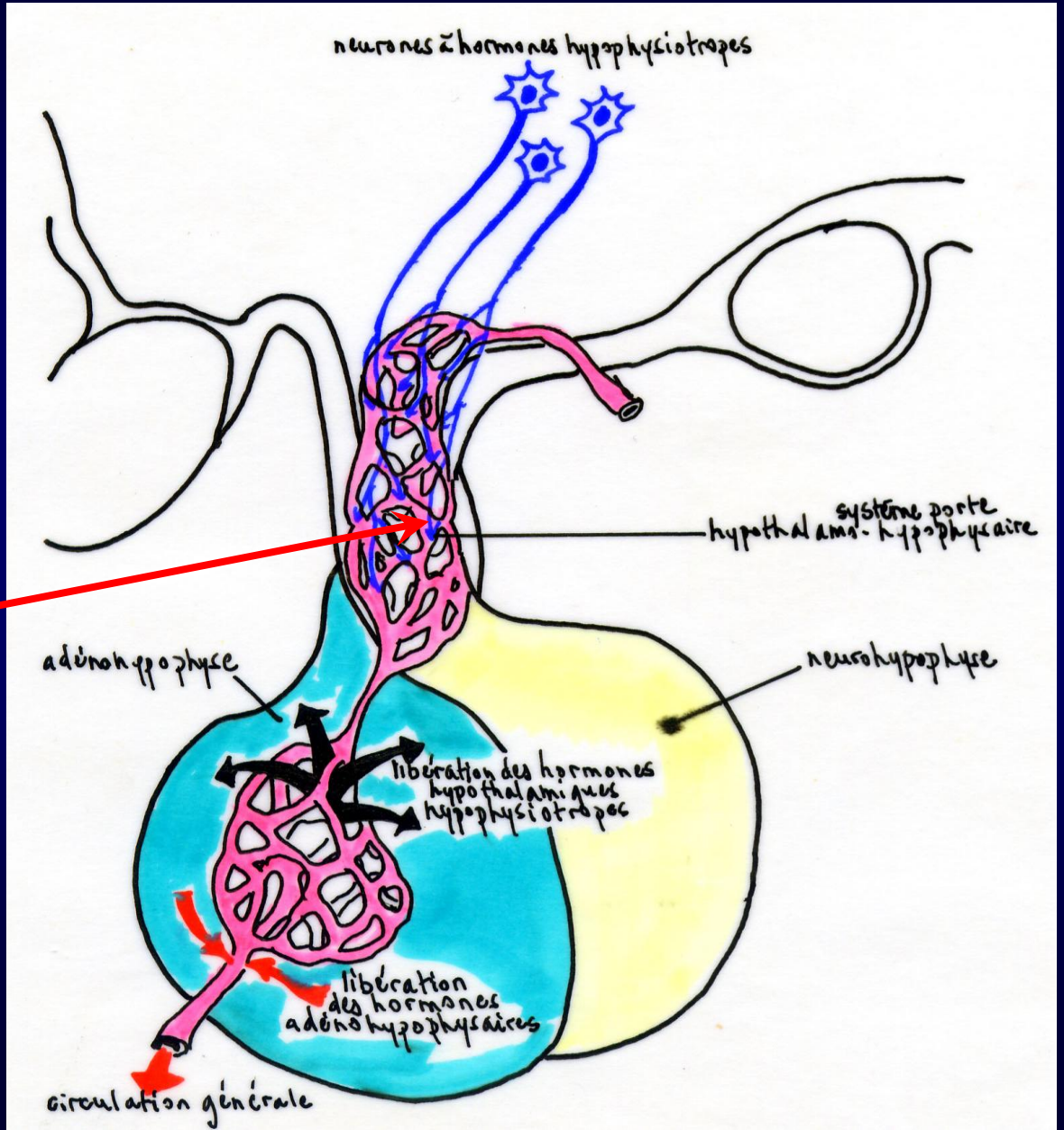
L. Griene / Février 2020

Caractéristiques Générales (10)

Complexe Hypothalamo-Antéhypophysaire

Le système porte Hypothalamo-Hypophysaire (capillaires fenêtrés)

Relation vasculaire



L. Griene / Février 2020

Complexes Anatomo-Fonctionnels

2- Entre l 'Antéhypophyse

et les

Glandes endocrines périphériques

Relais ou Amplificateurs secondaires

Actions en cascade avec Amplifications successives

Passage d' une sécrétion hypothalamique pulsatile ultradienne à une sécrétion antéhypophysaire circadienne

L. Griene / Février 2020

Caractéristiques Générales (11)

Amplifications / Axes

Antéhypophyse

5 types cellulaires

5 Axes

1- Axe de la Croissance

2- Axe de la Corticosurrénale

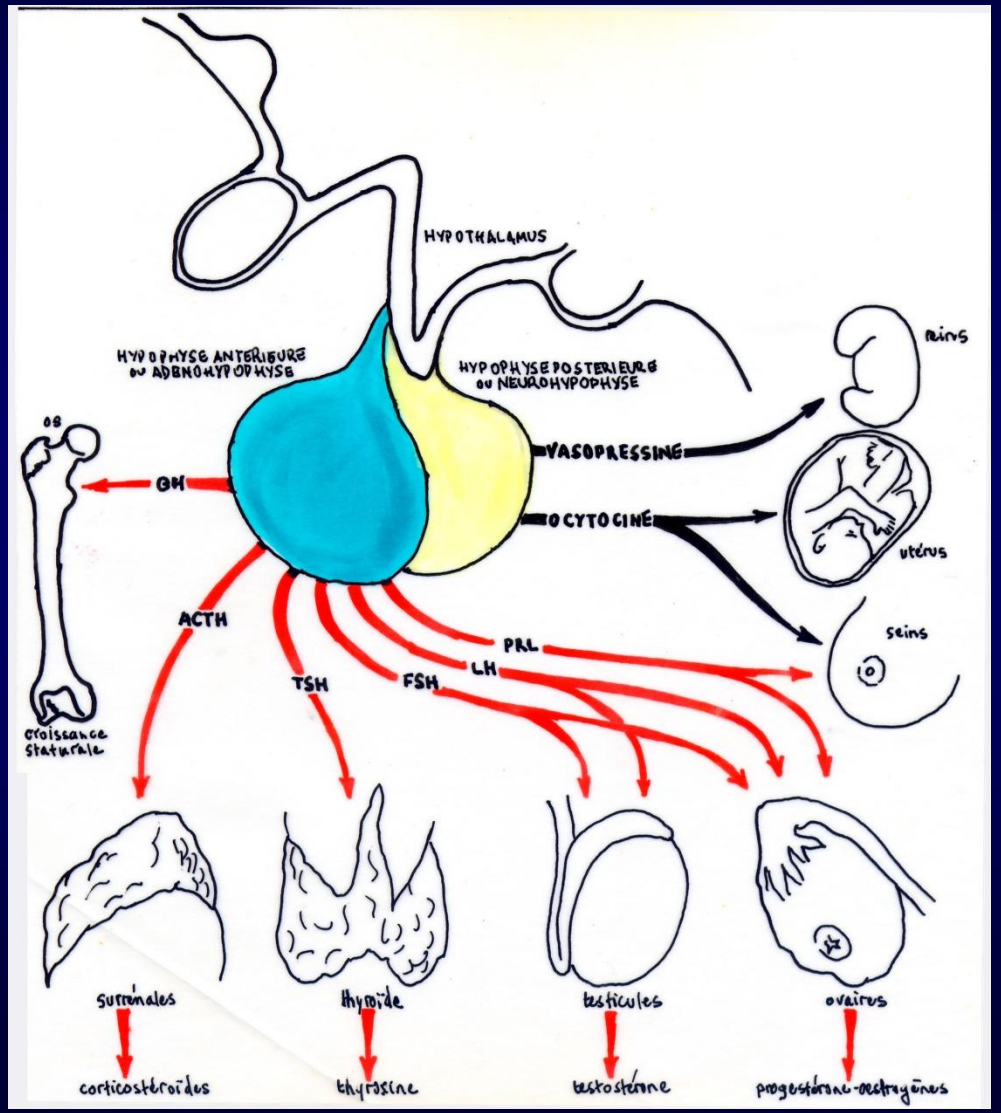
3- Axe de la Thyroïde

4- Axe des Gonades

Axe de l' ovaire

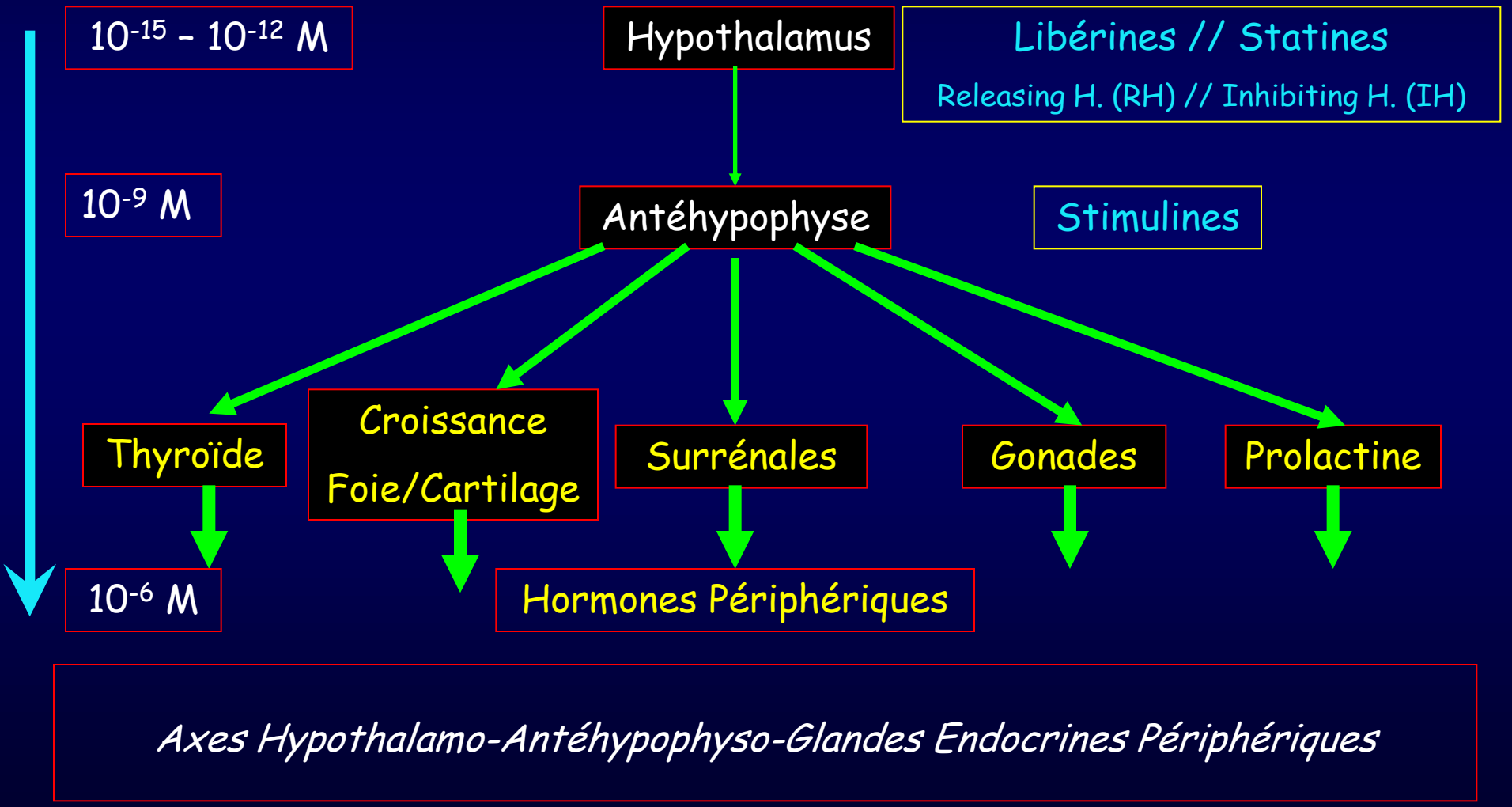
Axe du testicule

5- Axe de la Prolactine



Caractéristiques Générales (12)

Amplifications / Axes



1- Caractéristiques générales du complexe hypothalamo-hypophysaire

1.1 Fonctions assurées

1.2 Topographie / Interface entre le SNC et la périphérie

1.3 Concept de neuropeptides / Neurosécrétion

1.4 Les 3 modes de communication entre un neurone et ses cellules cibles (vitesse / concentration / réponse)

1.5 Solutions aux contradictions apparentes entre la taille et les fonctions exercées par le complexe :

1.5.1 Relation vasculaire / Complexe Hypothalamo-antéhypophysaire / les différents axes endocriniens

1.5.2 Relation nerveuse / Complexe Hypothalamo-posthypophysaire

L. Griene / Février 2020

❒ Glandes de petite taille
(cellules en nombre limité)

❒ Fonctions importantes

Comment concilier ces 2 caractéristiques apparemment contradictoires ?

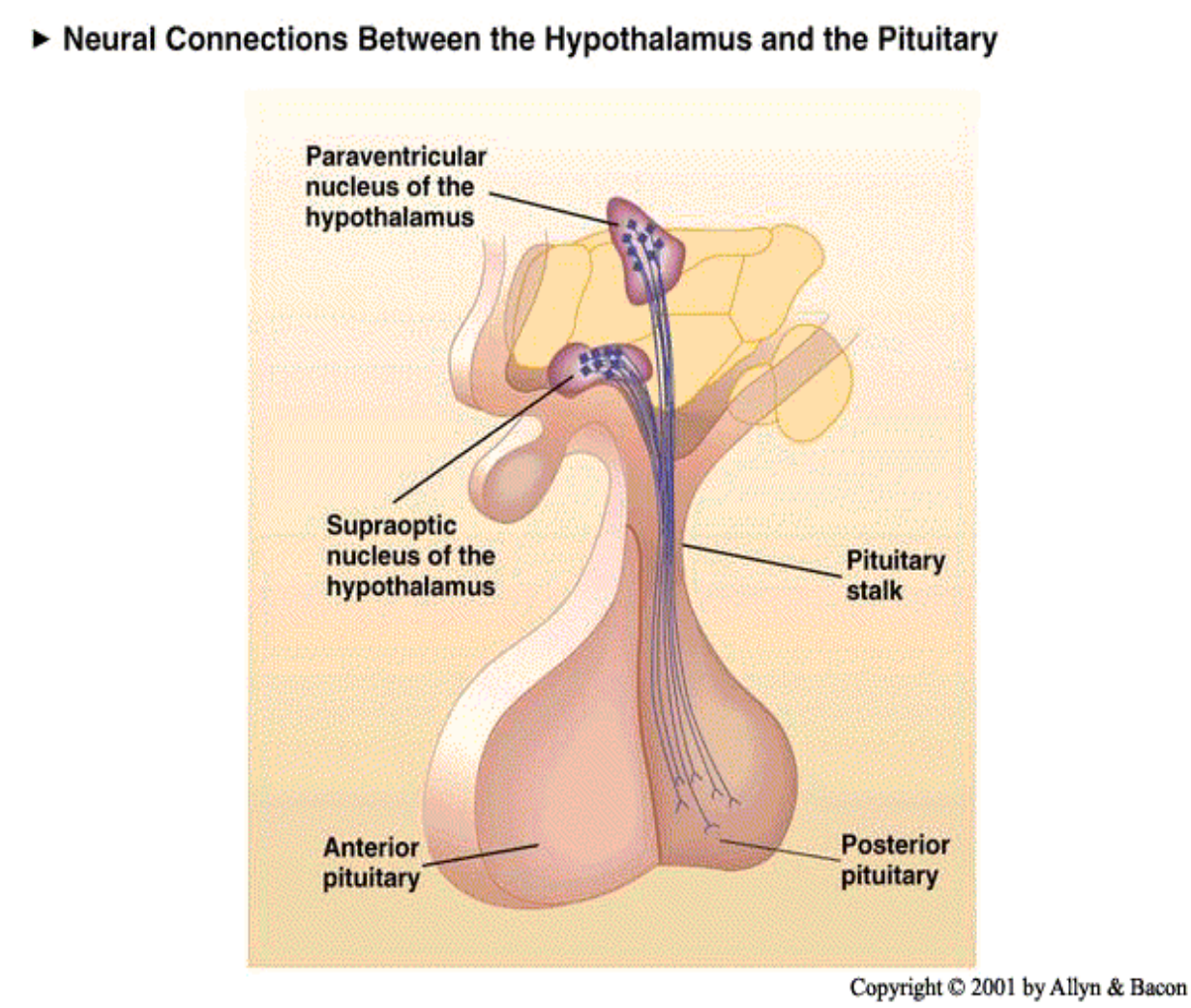
2ème Solution

En stockant en grande quantité les molécules informationnelles avant leur libération !

(Complexe Hypothalamo-Posthypophysaire)

Caractéristiques Générales (13)

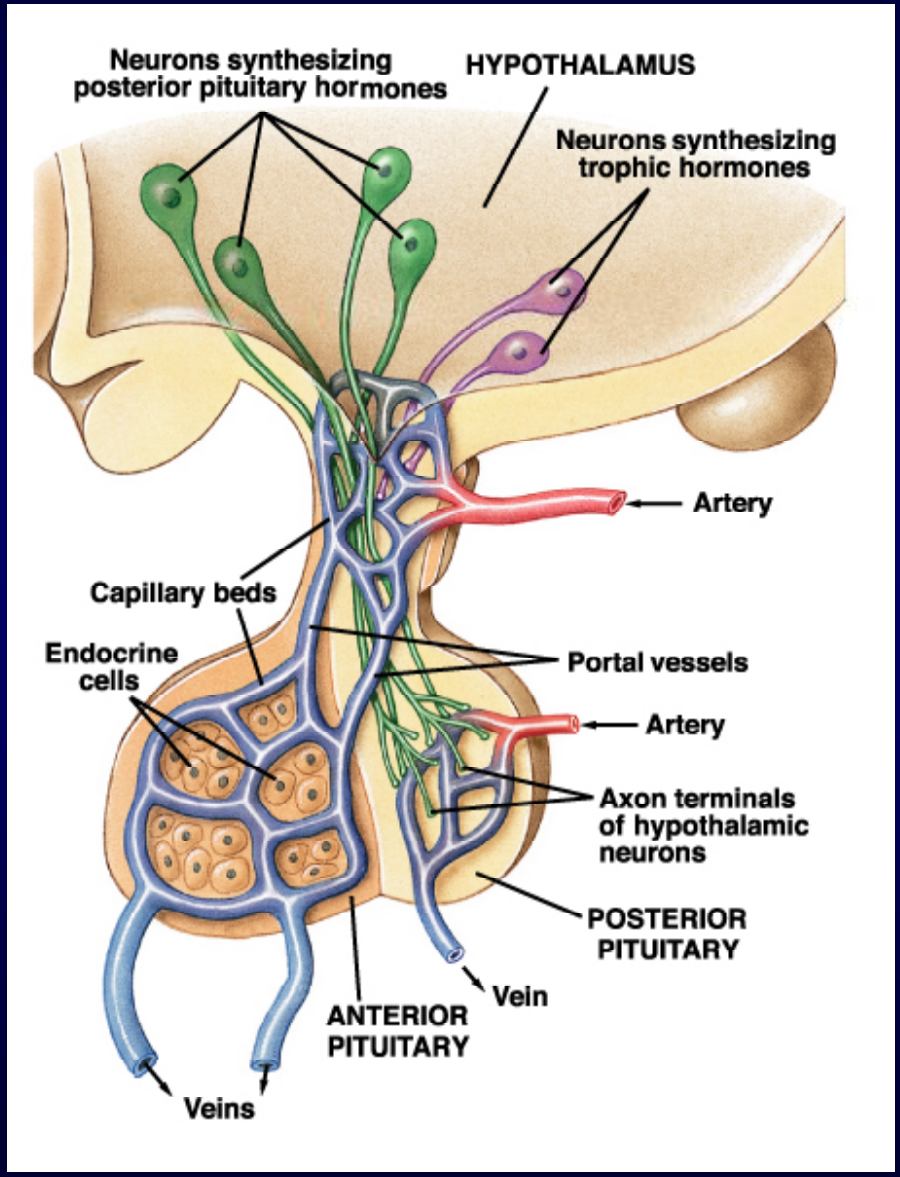
La posthypophyse est essentiellement constituée de fibres nerveuses qui sont les axones de neurones dont le corps cellulaire est situé au niveau du NPV ou du NSO



Caractéristiques Générales (14)

Relation vasculaire entre l' Hypothalamus et l' Antéhypophyse

Relation nerveuse entre l' Hypothalamus et la Posthypophyse



L. Griene / Février 2020

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe
2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO
2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique
2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse
    2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
    2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
    2.4.3Transport vésiculaire axonal
    2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
    2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine
2.5 Libération par exocytose

L. Griene / Février 2020

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe

2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO

2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique

2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse

- 2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
- 2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
- 2.4.3Transport vésiculaire axonal
- 2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
- 2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine

2.5 Libération par exocytose

L. Griene / Février 2020

Le complexe Hypothalamo-Post-Hypophysaire

Est constitué de 3 éléments

Le NSO et le NPV

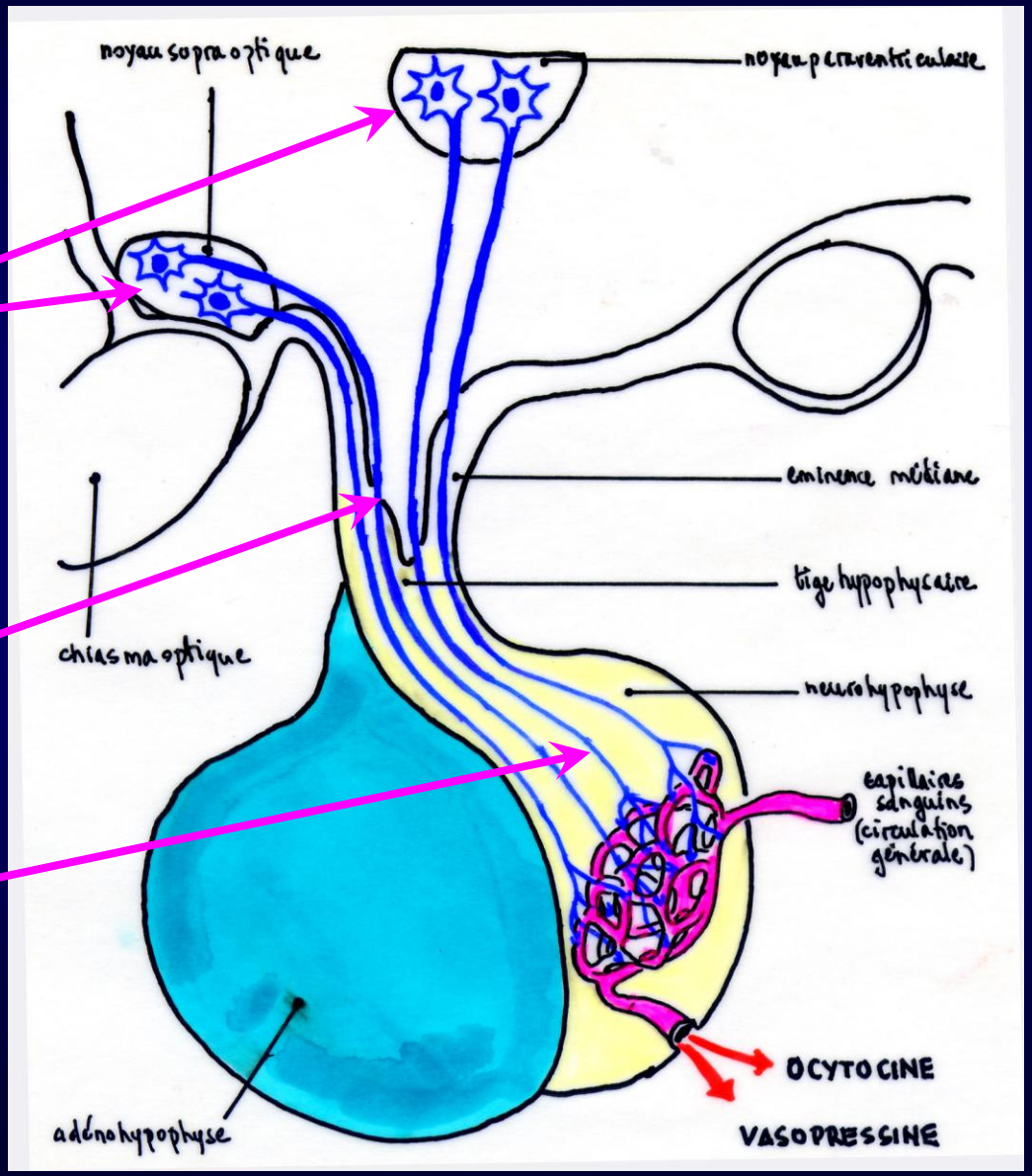
Lieux de synthèse de l' ADH (Vasopressine ou AVP) et de l' Ocytocine

Le tractus supraopticohypophysaire

Transport Hormonal Axonal

La Post Hypophyse

Lieu de stockage et de réserve des Hormones Hypothalamo-posthypophysaires



L. Griene / Février 2020

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe

2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO

2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique

2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse

- 2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
- 2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
- 2.4.3 Transport vésiculaire axonal
- 2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
- 2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine

2.5 Libération par exocytose

L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (1)

ADH et Ocytocine

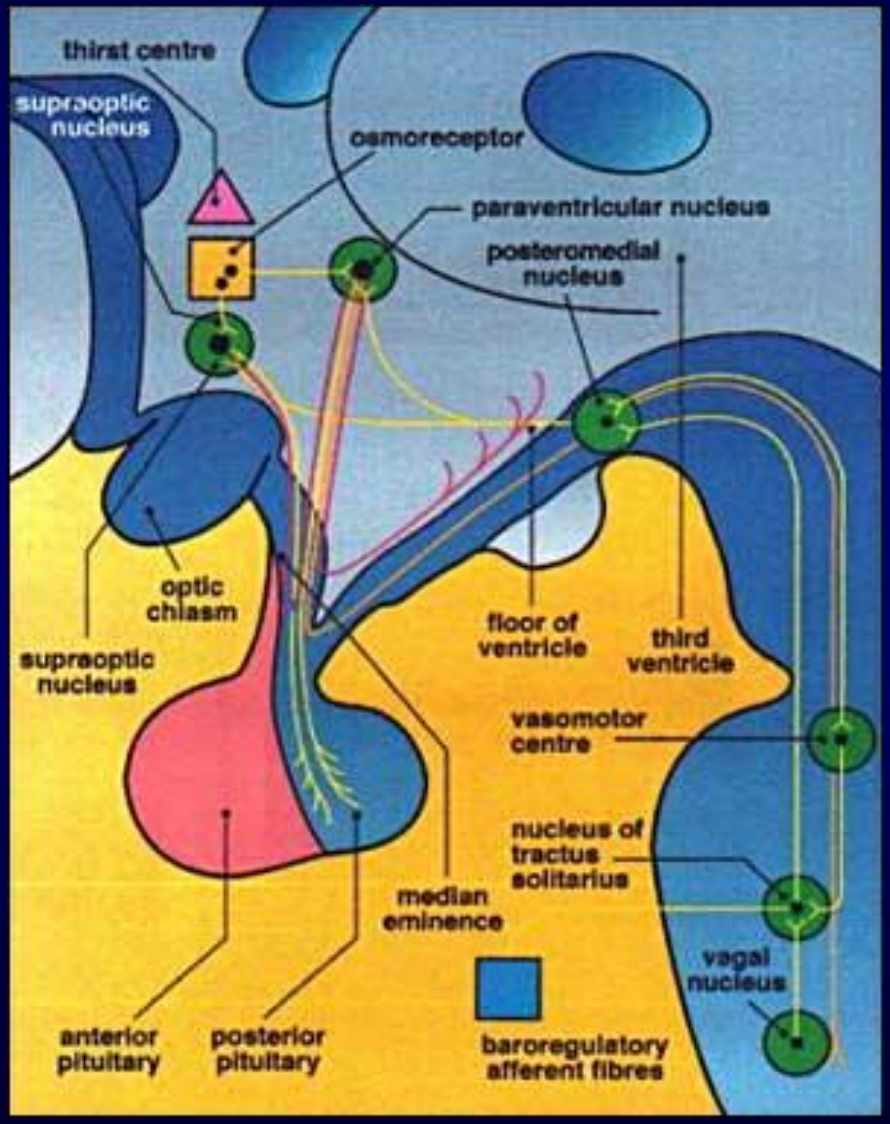
Origine tissulaire

NSO et NPV de
l' Hypothalamus

Neurones magnocellulaires
Axones post hypophysaires

Neurones parvicellulaires
Axones vers :

Tige hypophysaire / AntéHyp.
Régions extra hypothalamiques
Cortex cérébral, Amygdale,
Système limbique,
Moelle épinière



2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe
2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO
2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique
2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse
    2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
    2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
    2.4.3Transport vésiculaire axonal
    2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
    2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine
2.5 Libération par exocytose

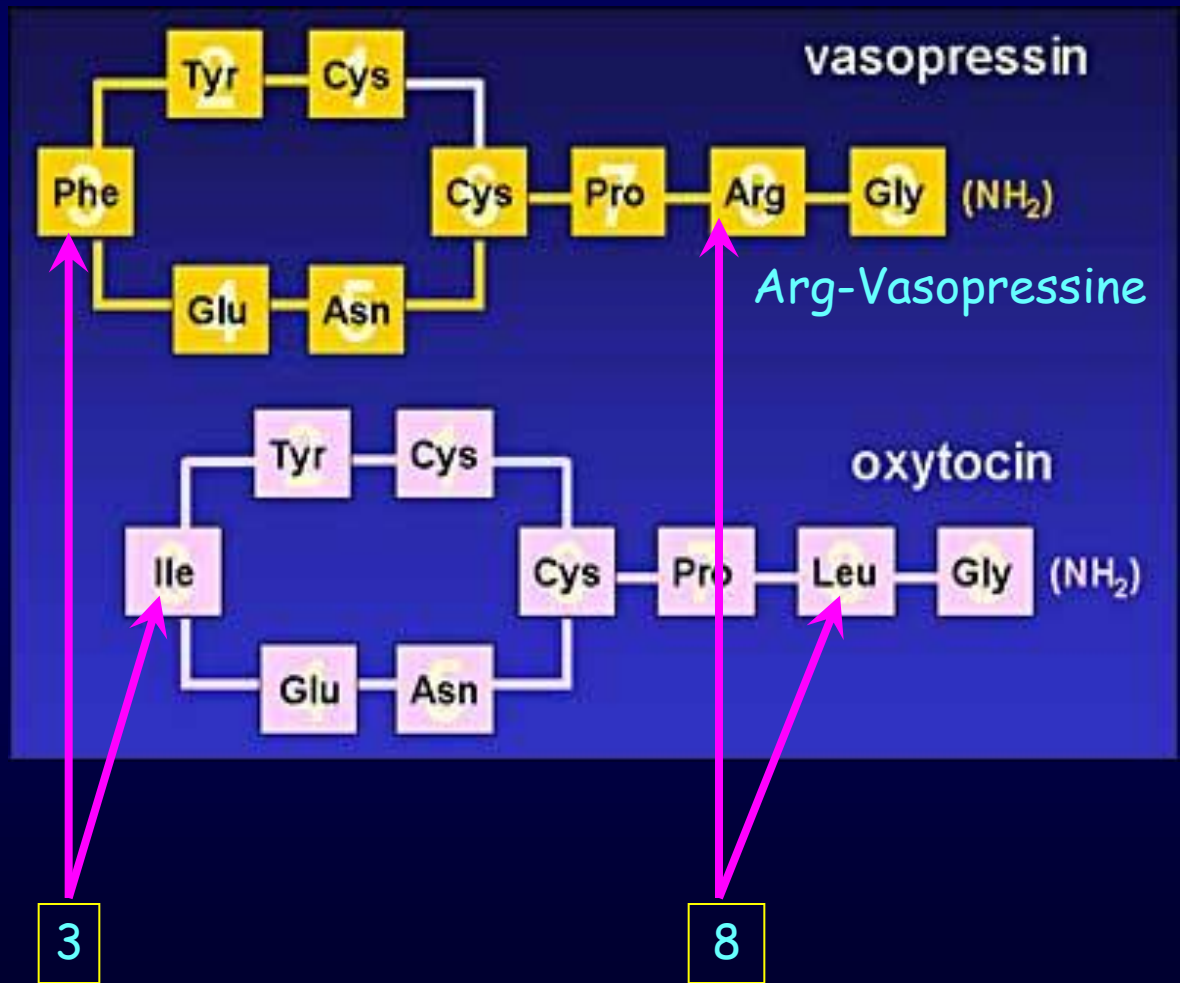
L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (2)

ADH et Ocytocine

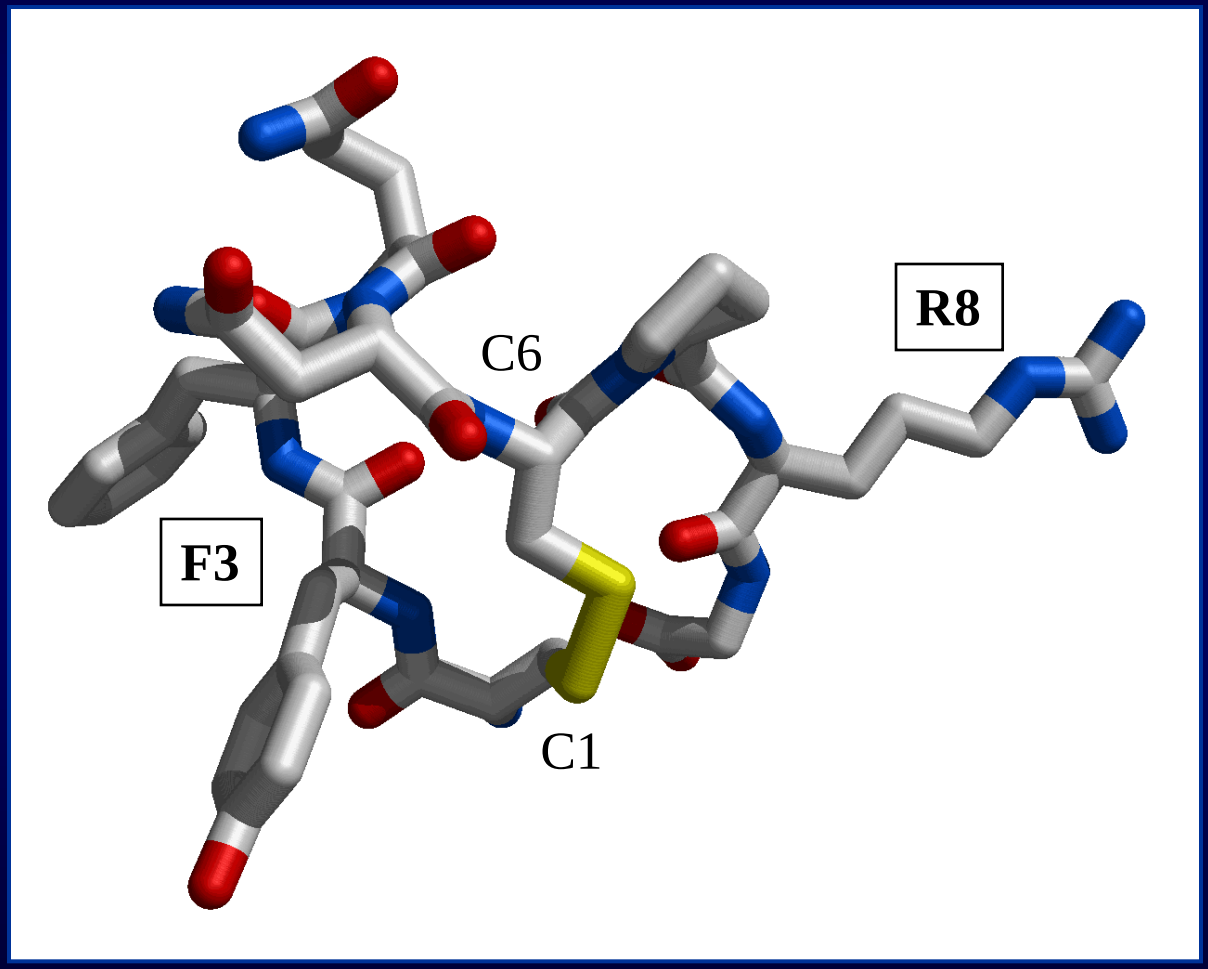
Structure Chimique

Nonapeptides (9 AA)



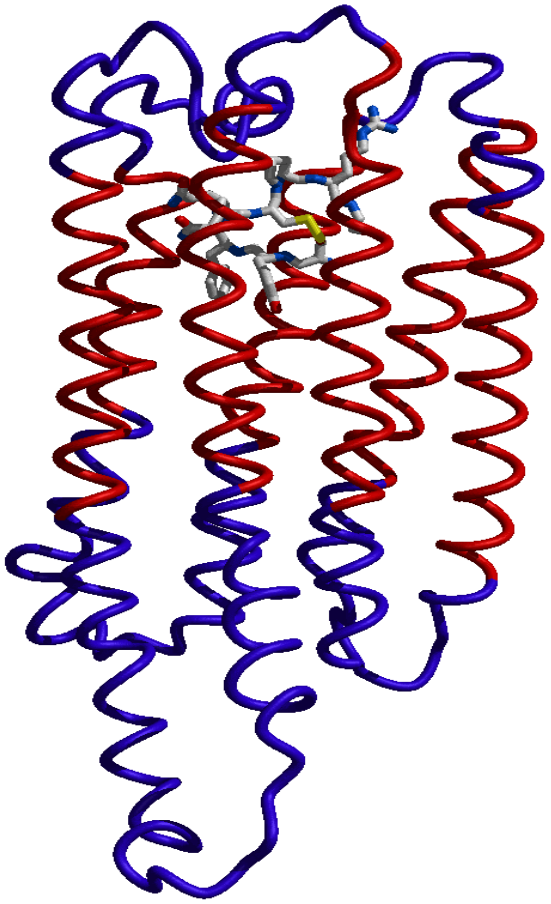
L. Griene / Février 2020

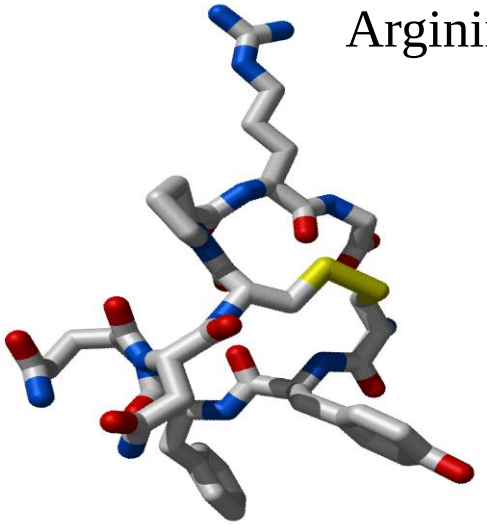
Structure 3D de l' ADH



L. Griene / Février 2020

Structure 3D de l' ADH et son interaction avec AVP-R1





Mouillac et al. JBC 43, 1995

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe

2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO

2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique

2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse

- 2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
- 2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
- 2.4.3 Transport vésiculaire axonal
- 2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
- 2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine

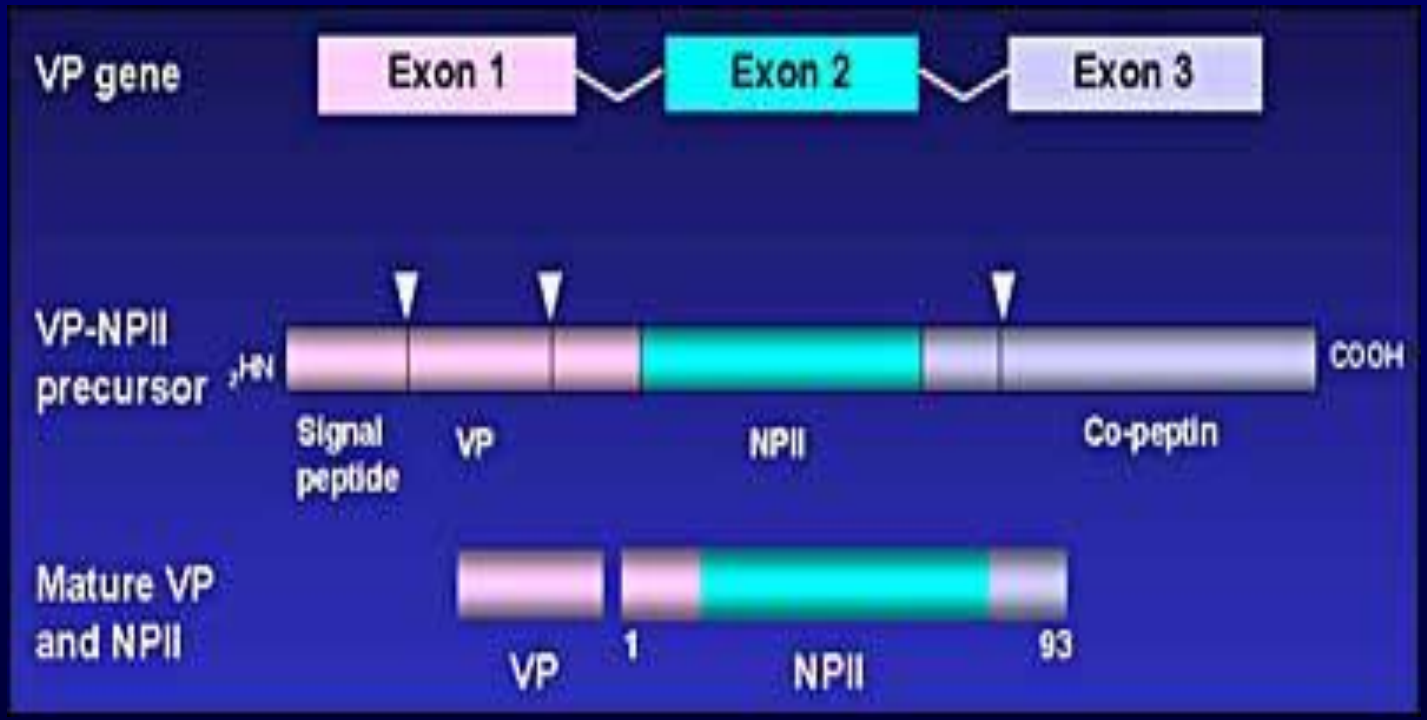
2.5 Libération par exocytose

L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (3)

ADH et Ocytocine

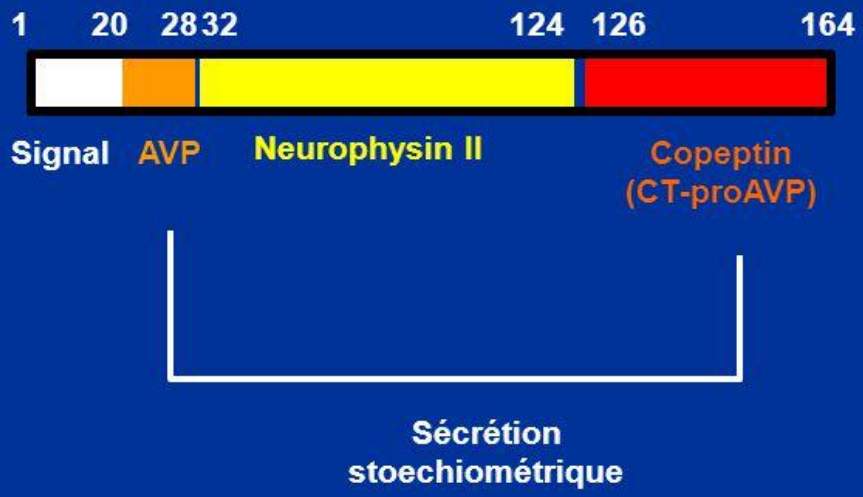
Synthèse du précurseur hormonal inactif



Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (3')

ADH / Copeptine

Copeptine : un fragment C-terminal de l'AVP



Chauvet, FEBS, 1986

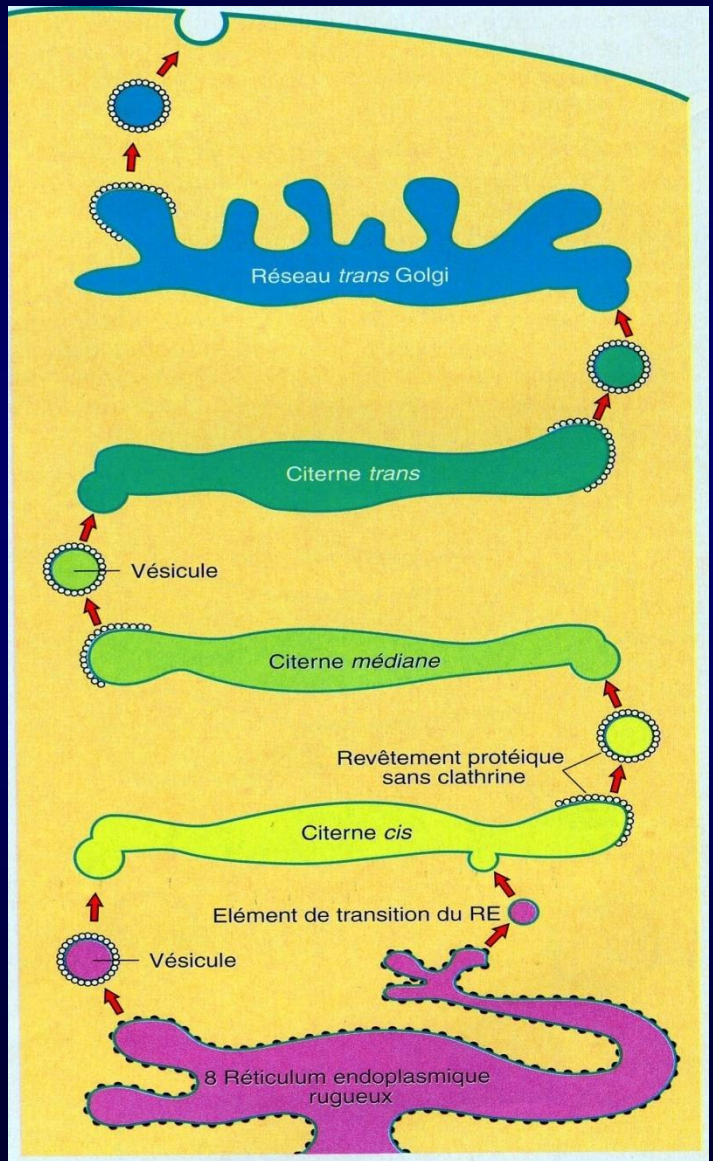
Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (3)

ADH et Ocytocine

Mécanisme de biosynthèse des hormones protéiques

Transit par RE
Conformation
Contrôle de qualité
Début modifications post-traductionnelles

Transit par Appareil de Golgi
Suite modifications post-traductionnelles
Adressage



L. Griene / Février 2020

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe
2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO
2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique
2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse
- 2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
- 2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
- 2.4.3 Transport vésiculaire axonal
- 2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
- 2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine

2.5 Libération par exocytose

L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (4)

ADH et Ocytocine

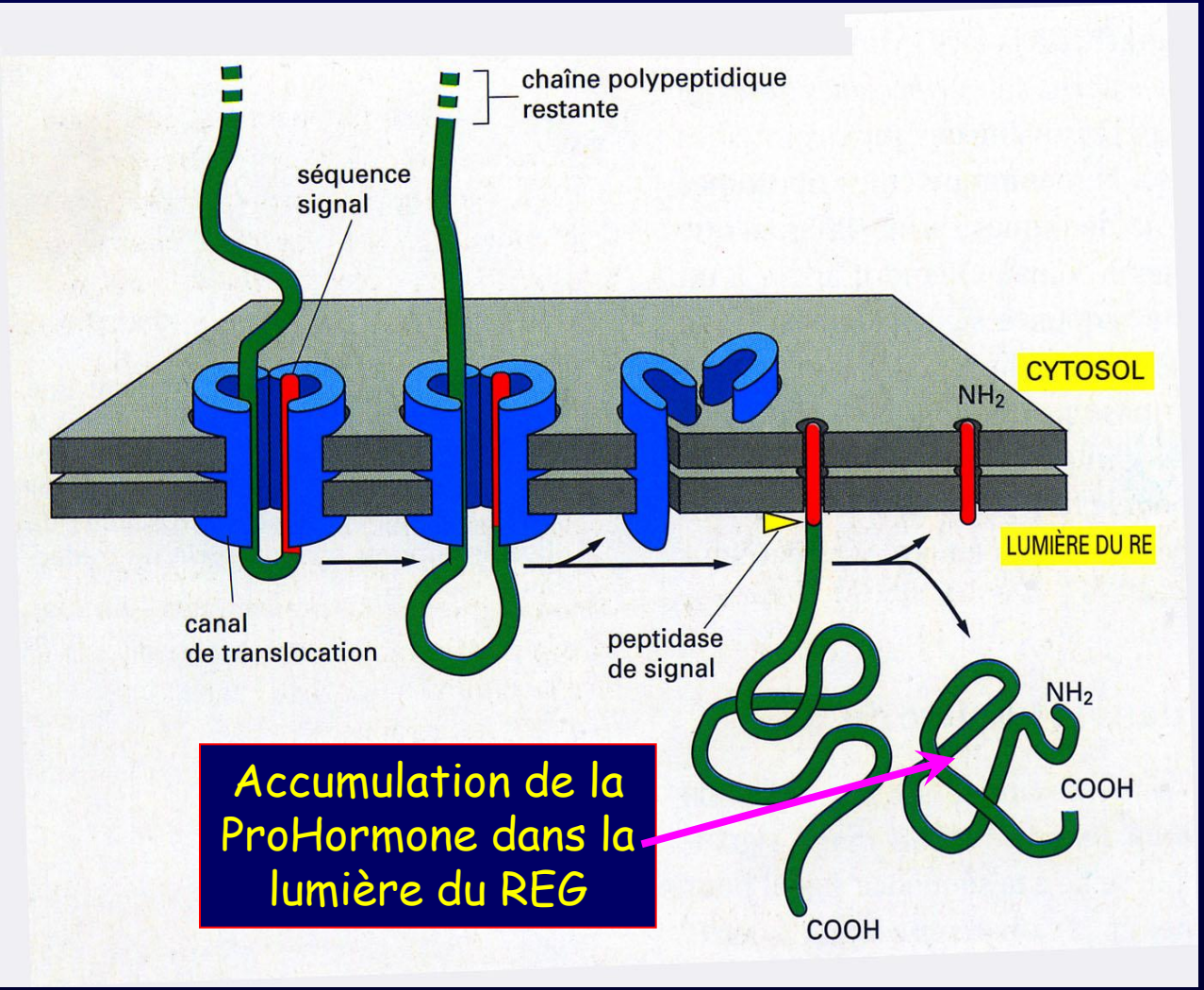
Mécanisme de Biosynthèse

Translocation (PRS)

Elimination de la séquence Signal

Signal Peptidase

Dans le REG



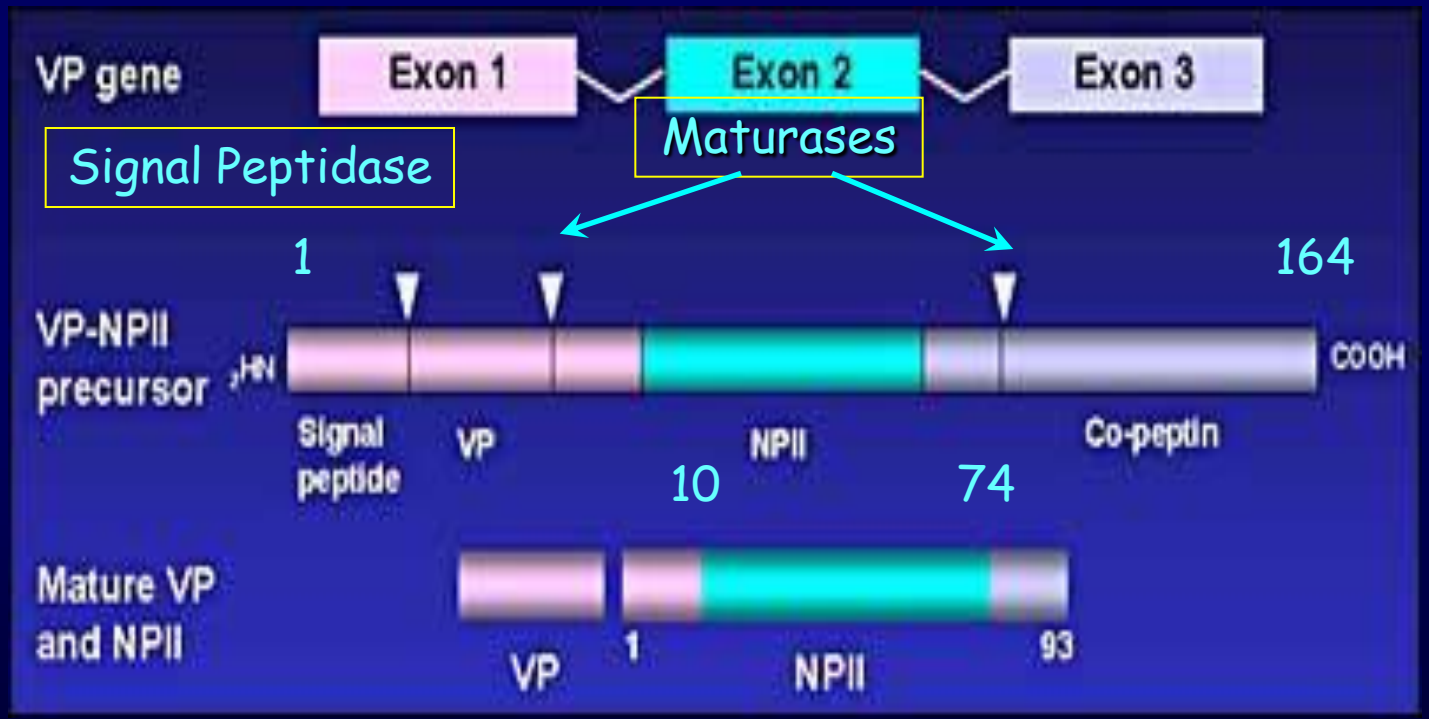
Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (3)

ADH et Ocytocine

Mécanisme de biosynthèse

Synthèse initiale d' un précurseur protéique inactif de grande taille

Sa maturation Nécessite plusieurs modifications post-traductionnelles



L. Griene / Février 2020

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe
2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO
2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique
2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse
- 2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
- 2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
- 2.4.3 Transport vésiculaire axonal
- 2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
- 2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine

2.5 Libération par exocytose

L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (5)

ADH et Ocytocine

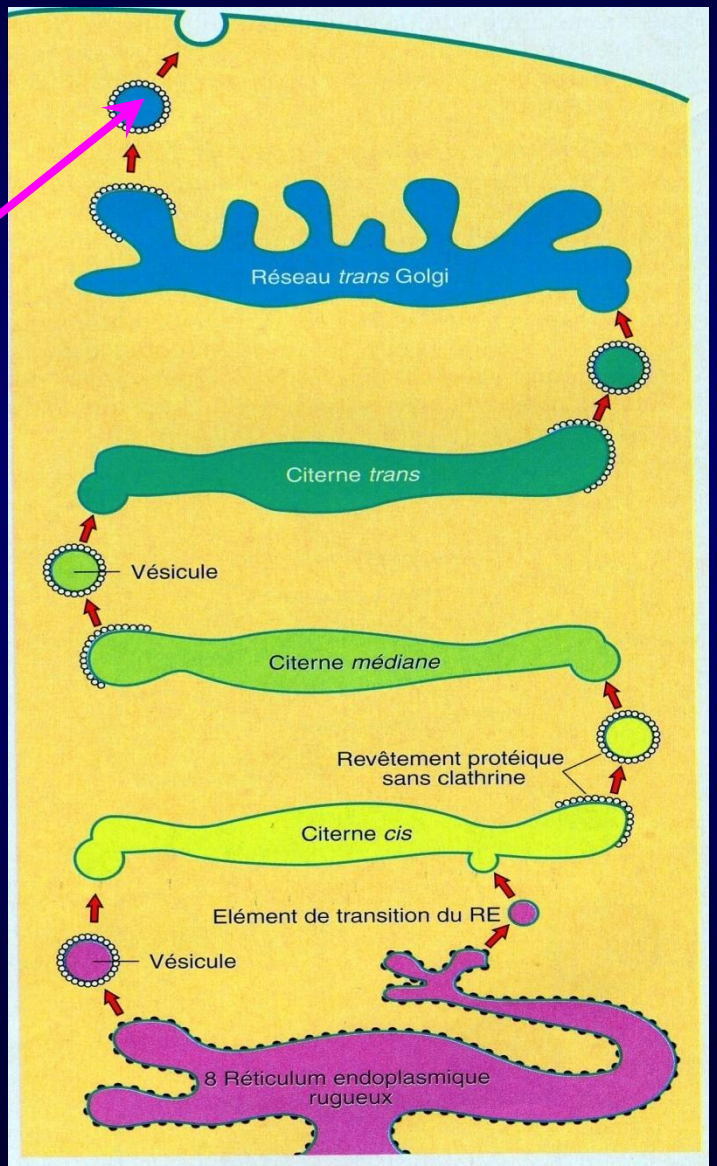
Mécanisme de Biosynthèse

Transport vésiculaire axonal

Vésicule sécrétoire

Lieu de maturation finale

Maturases



L. Griene / Février 2020

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe
2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO
2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique
2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse
- 2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
- 2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
- 2.4.3 Transport vésiculaire axonal
- 2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
- 2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine

2.5 Libération par exocytose

L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (6)

ADH et Ocytocine

Mécanisme de biosynthèse

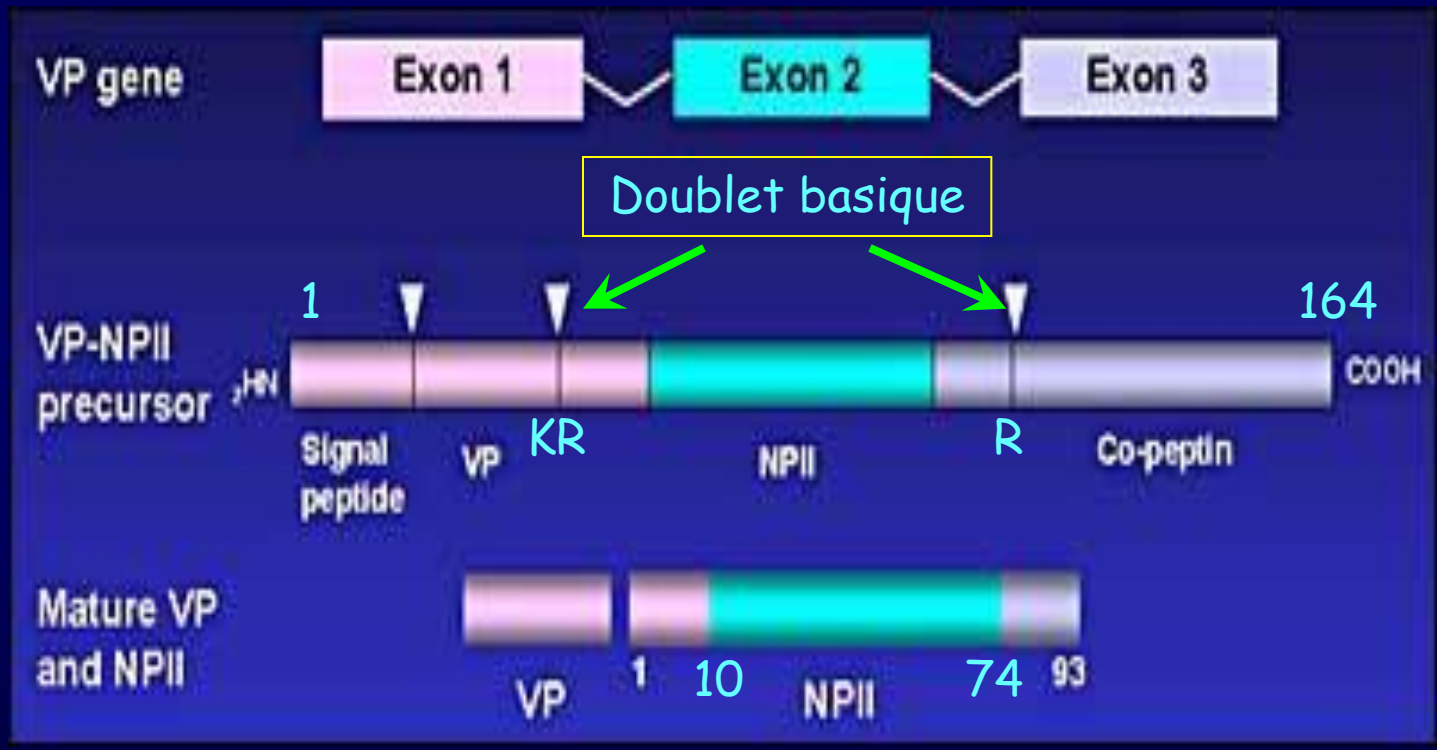
Maturation finale

Maturases

Trypsine-like

Carboxypeptidase B-like

Dans les vésicules sécrétoires



L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (6)

ADH et Ocytocine

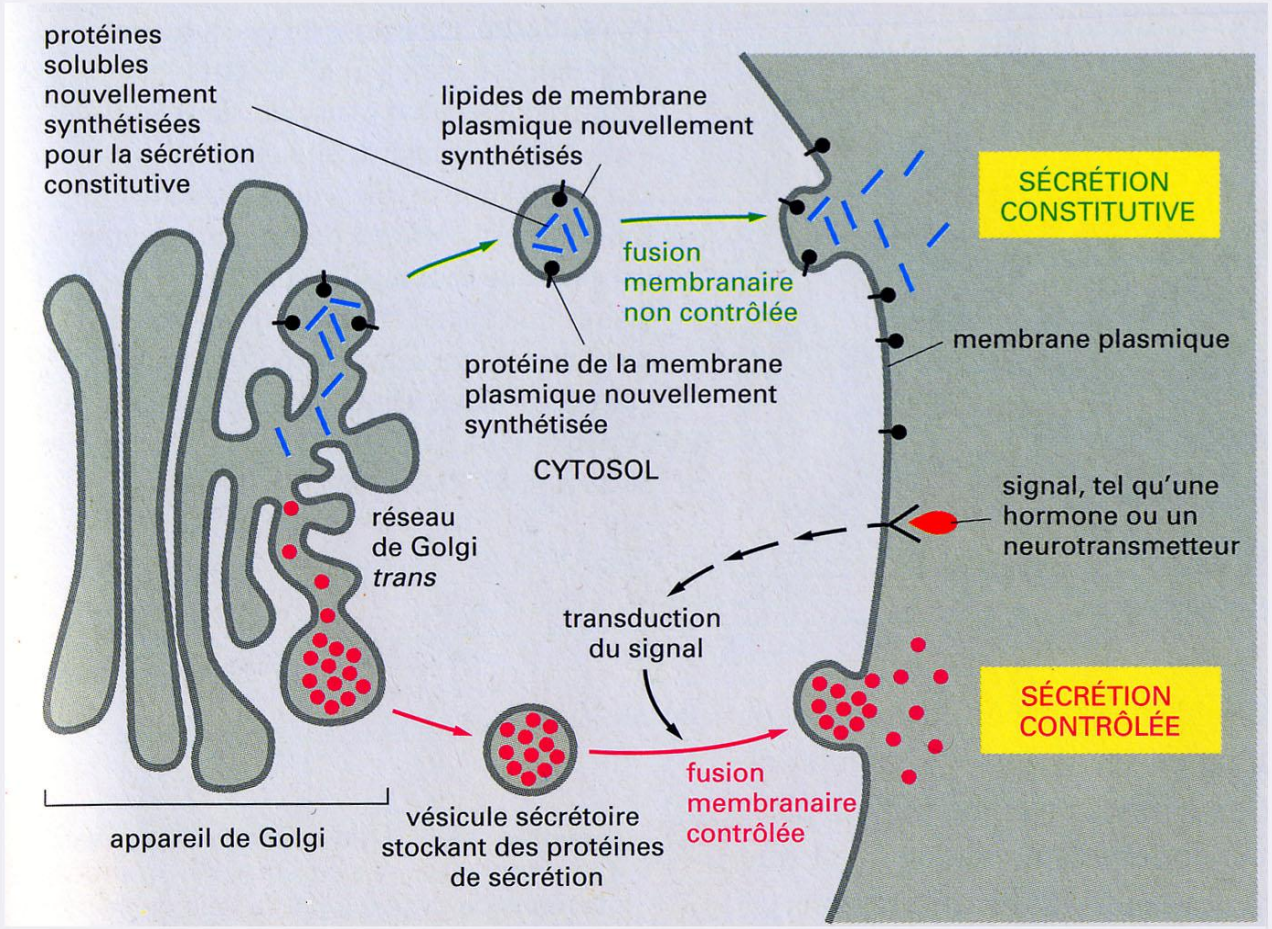
Mécanisme de Biosynthèse

Modifications chimiques au cours du transport axonal

Maturation
Maturases
(Vésicule sécrétoire)

Trypsine-like

Carboxy-peptidase B-like



L. Griene / Février 2020

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe
2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO
2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique
2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse
- 2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
- 2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
- 2.4.3Transport vésiculaire axonal
- 2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
- 2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine

2.5 Libération par exocytose

L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (8)

ADH et Ocytocine

Homologie
Structurale élevée

Entre

ADH et Ocytocine

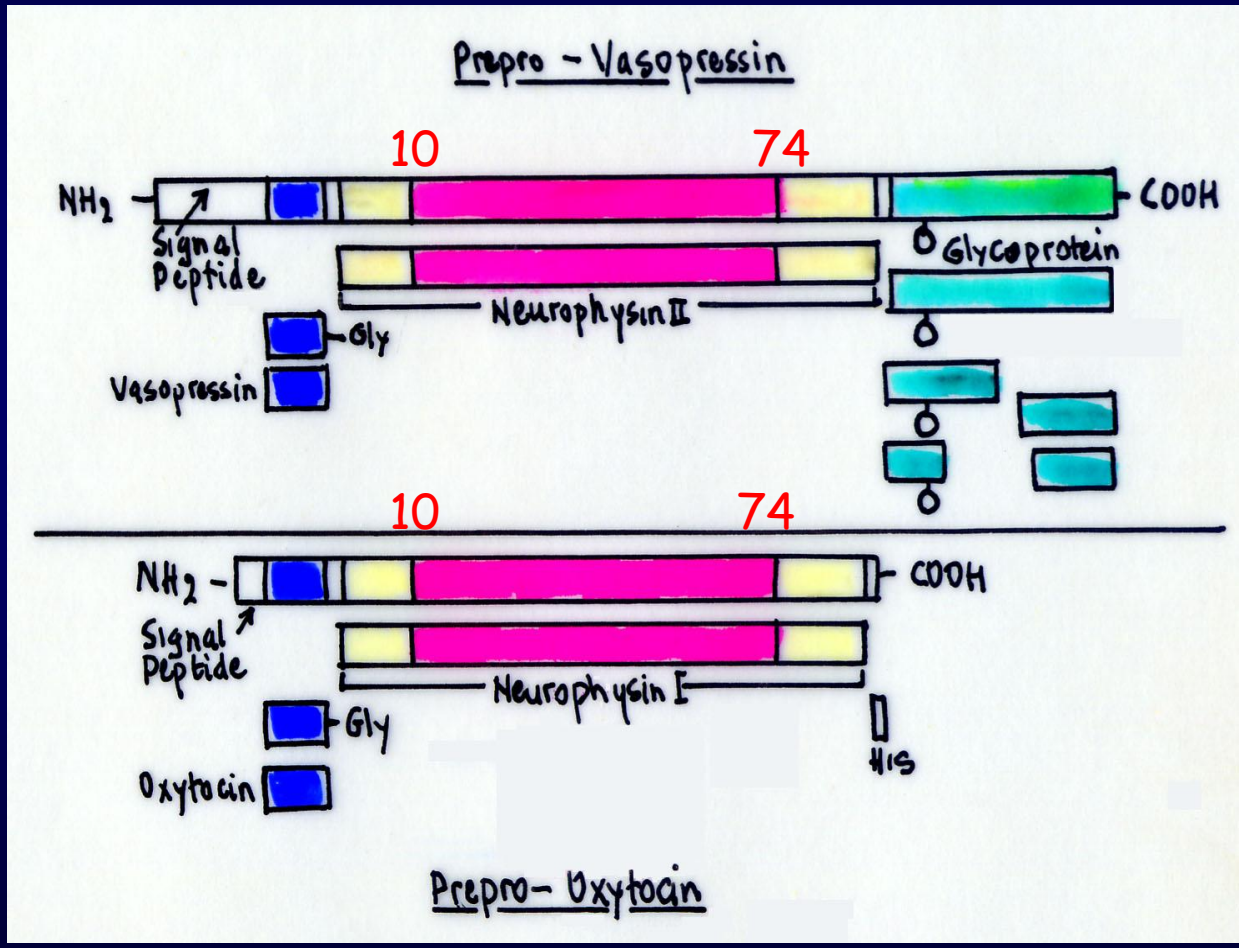
et entre

Neurophysines I et II

Situés sur le même
Chromosome (20p13)
Sur les brins
complémentaires
À 12 kb de distance

Leurs gènes dérivent d' un même gène ancestral

Duplication/inversion



L. Griene / Février 2020

2- Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire

2.1 Les 3 éléments du complexe
2.2 Caractéristiques du NPV et du NSO
2.3 ADH et Ocytocine : Structure chimique
2.4 ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse
    2.4.1 Synthèse du précurseur inactif
    2.4.2 Translocation dans le RER et Signal Peptidase
    2.4.3 Transport vésiculaire axonal
    2.4.4 Maturases et doublets basiques / Neurophysines
    2.4.5 Origine des gènes de l' ADH et de l' Ocytocine
2.5 Libération par exocytose

L. Griene / Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (9)

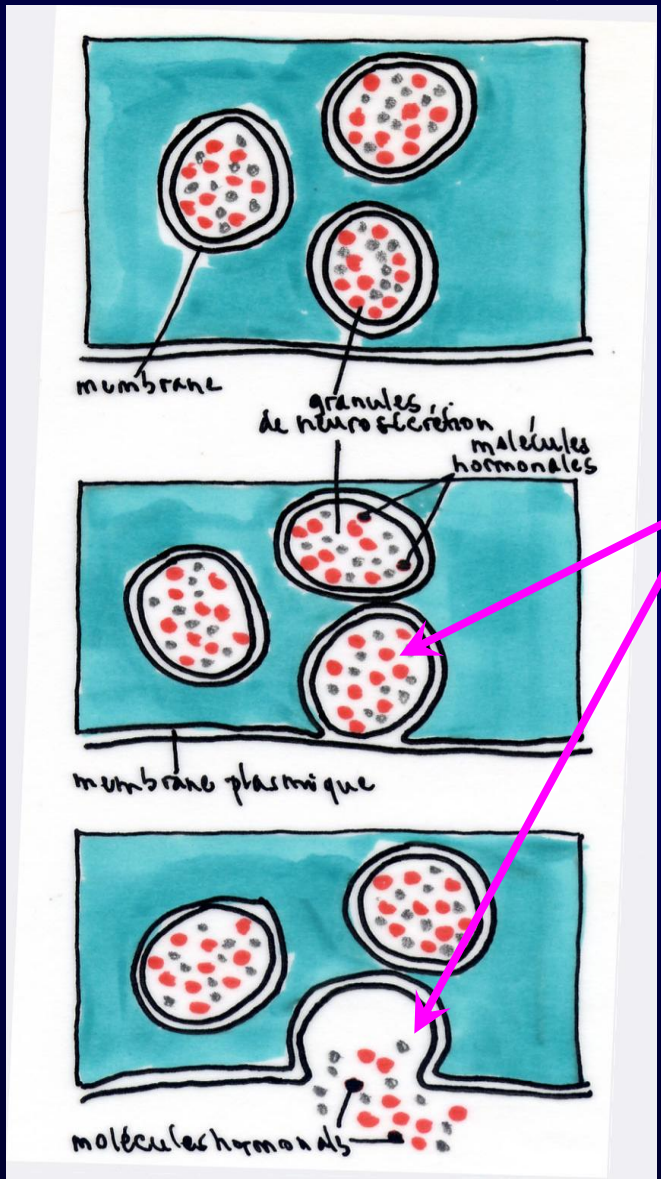
Libération de l' ADH et de l' Ocytocine par Exocytose

Morphologiquement subdivisée en 3 étapes

1- Accolement des membranes
2- Fusion des membranes
3- Fission (rupture) des membranes

Mécanisme moléculaire complexe

Dépolarisation membranaire
Influx de Ca^{2+}
Nucléotides cycliques
Prostaglandines
Tubuline / Fodrine / Vinculine / Actine
Chromobindines (synexine / calectrine)
Protéine kinase C
Osmolarité



Peptide associé à l' Hormone

+

Hormone

Neurophysine I/II

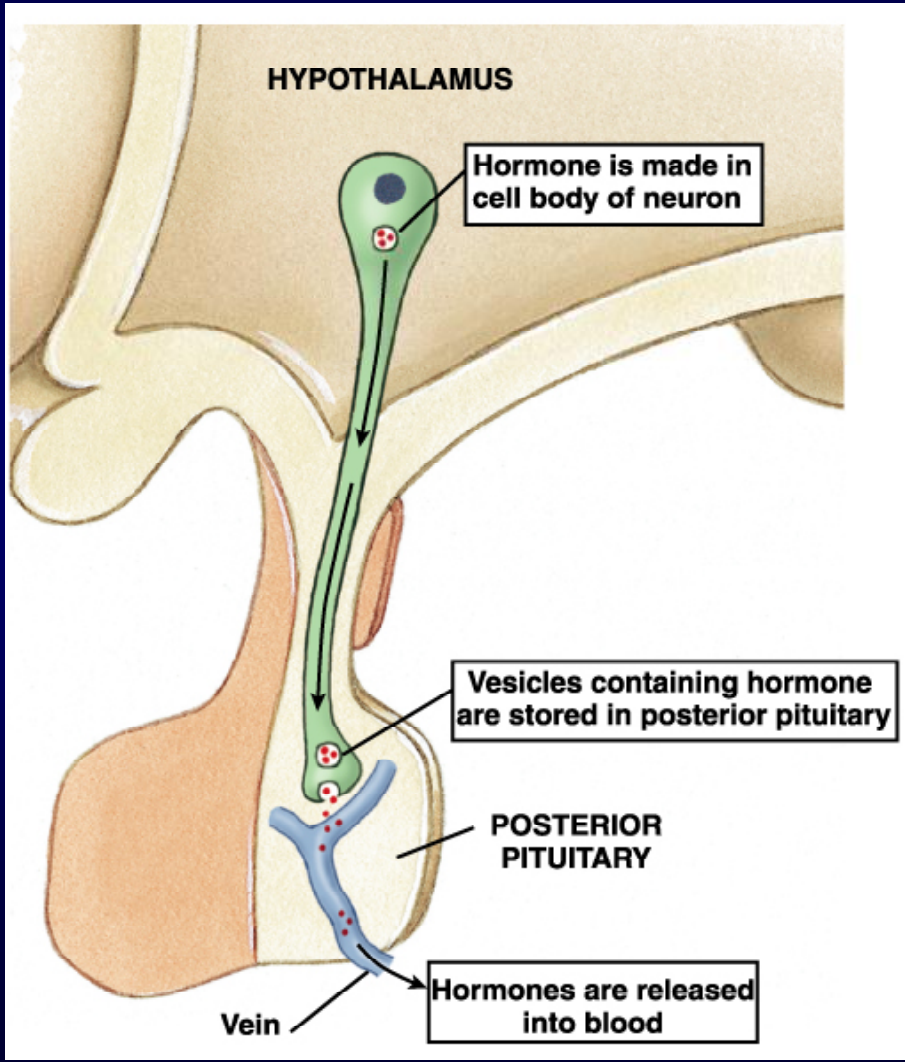
Peptide C

L. Griene
Février 2020

Les Hormones Hypothalamo-Post-Hypophysaires (10)

Libération de l' ADH et de l' Ocytocine par Exocytose

Libération dans la circulation générale



L. Griene / Février 2020

Etude de l' ADH

1- Mode de libération de l' ADH et mode de stimulation des neurones à ADH

2- ADH plasmatique

3- Physiologie et Mécanisme d' action moléculaire de l' ADH au niveau du rein

4- Autres actions de l' ADH

5- Régulation de la libération d' ADH

L. Griene / Février 2020

Etude de l' ADH

1- Mode de libération de l' ADH et mode de stimulation des neurones à ADH

2- ADH plasmatique

3- Physiologie et Mécanisme d' action moléculaire de l' ADH au niveau du rein

4- Autres actions de l' ADH

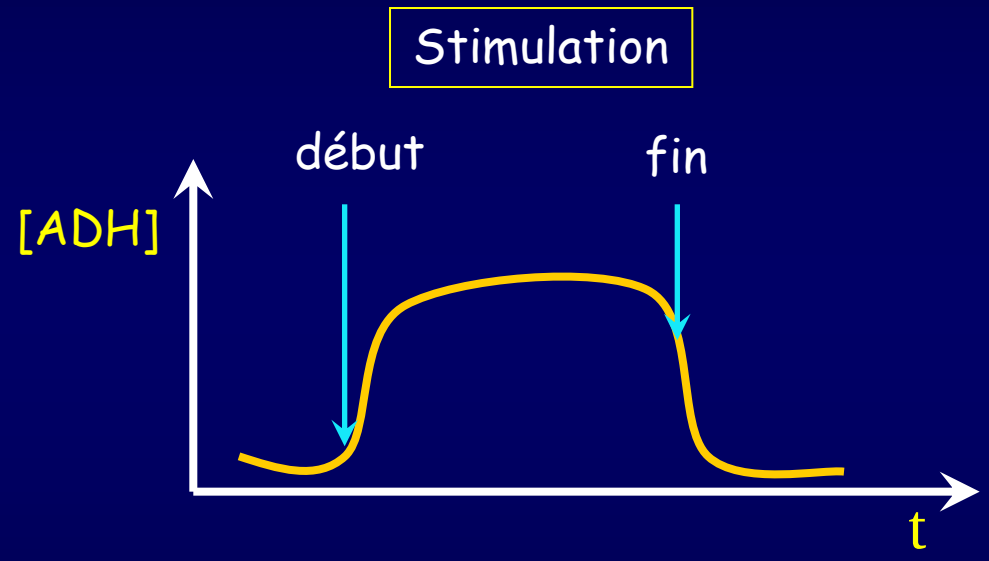
5- Régulation de la libération d' ADH

L. Griene / Février 2020

Relation entre le mode de libération de l' ADH et le mode de stimulation des neurones à ADH

Libération tonique de l' ADH

Soutenue / durable / continue / monotone



Ce mode d' évolution de la concentration plasmatique d' ADH (ou de la libération) s' explique par une stimulation asynchrone des neurones à ADH

Stimulation neuronale aléatoire et séquentielle

Etude de l' ADH

1- Mode de libération de l' ADH et mode de stimulation des neurones à ADH

2- ADH plasmatique

3- Physiologie et Mécanisme d' action moléculaire de l' ADH au niveau du rein

4- Autres actions de l' ADH

5- Régulation de la libération d' ADH

L. Griene / Février 2020

ADH Plasmatique

Concentration faible

1 -20 pmole/l
(10^{-12} M)

Méthodes de dosage très sensibles
RIA (Radio-Immuno-Assay)

ADH libre

ADH liée aux plaquettes sanguines (90%)

(Prélèvement riche ou sans plaquettes :
variation de l'ADH plasmatique par un facteur 5)

$\frac{1}{2}$ vie = 5 à 15 mn

L. Griene / Février 2020

Etude de l' ADH

1- Mode de libération de l' ADH et mode de stimulation des neurones à ADH

2- ADH plasmatique

3- Physiologie et Mécanisme d' action moléculaire de l' ADH au niveau du rein

4- Autres actions de l' ADH

5- Régulation de la libération d' ADH

L. Griene / Février 2020

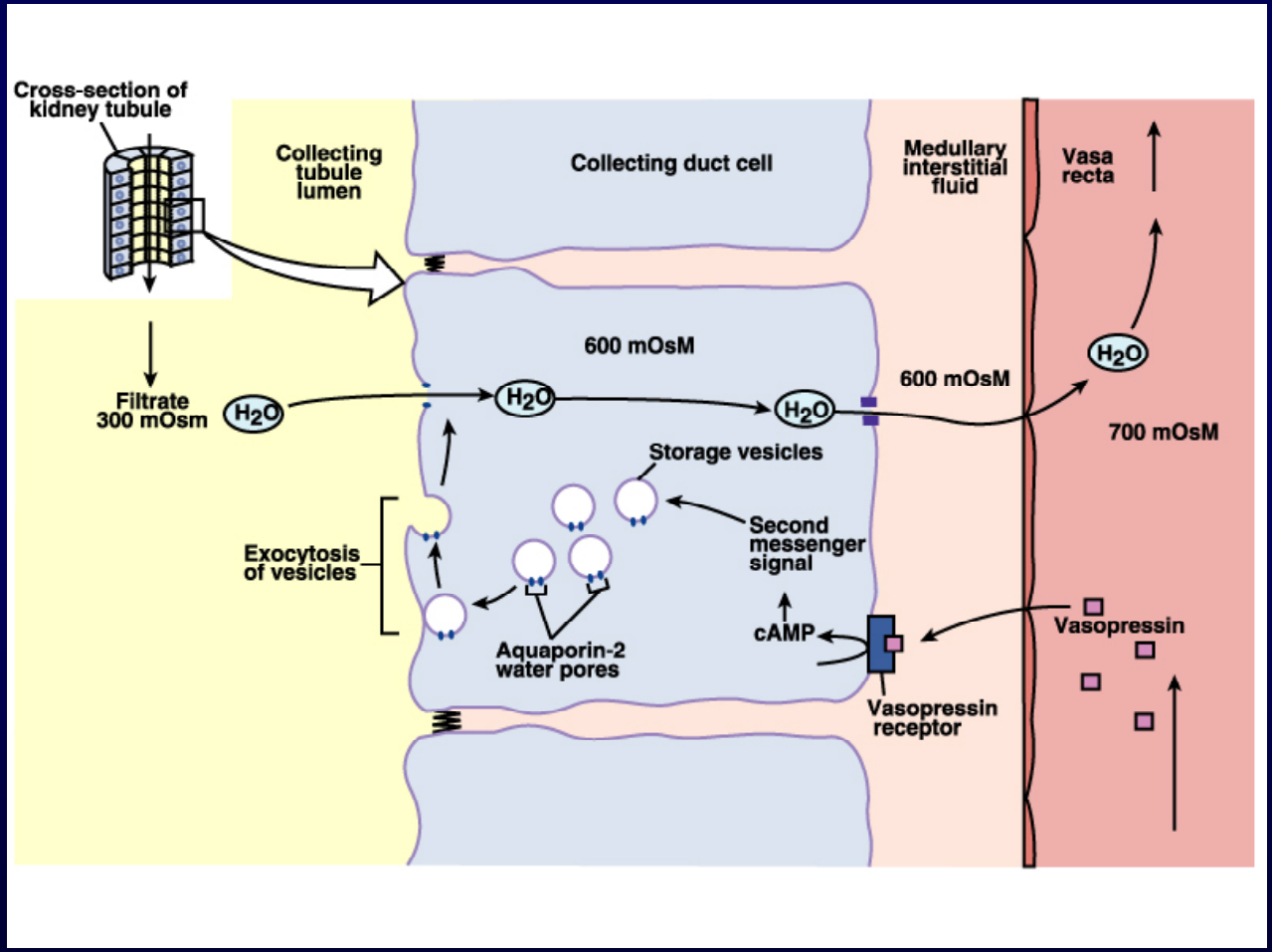
Physiologie et Mécanisme d' action moléculaire de l' ADH au niveau du tube collecteur du néphron (1)

Réabsorption de l' eau libre au niveau du tube collecteur du néphron

Réduit la diurèse aqueuse

Augmente la concentration des urines

Augmente l' osmolalité urinaire



L. Griene / Février 2020

Mécanisme d'action moléculaire de l'ADH au niveau du tube collecteur du néphron (2)

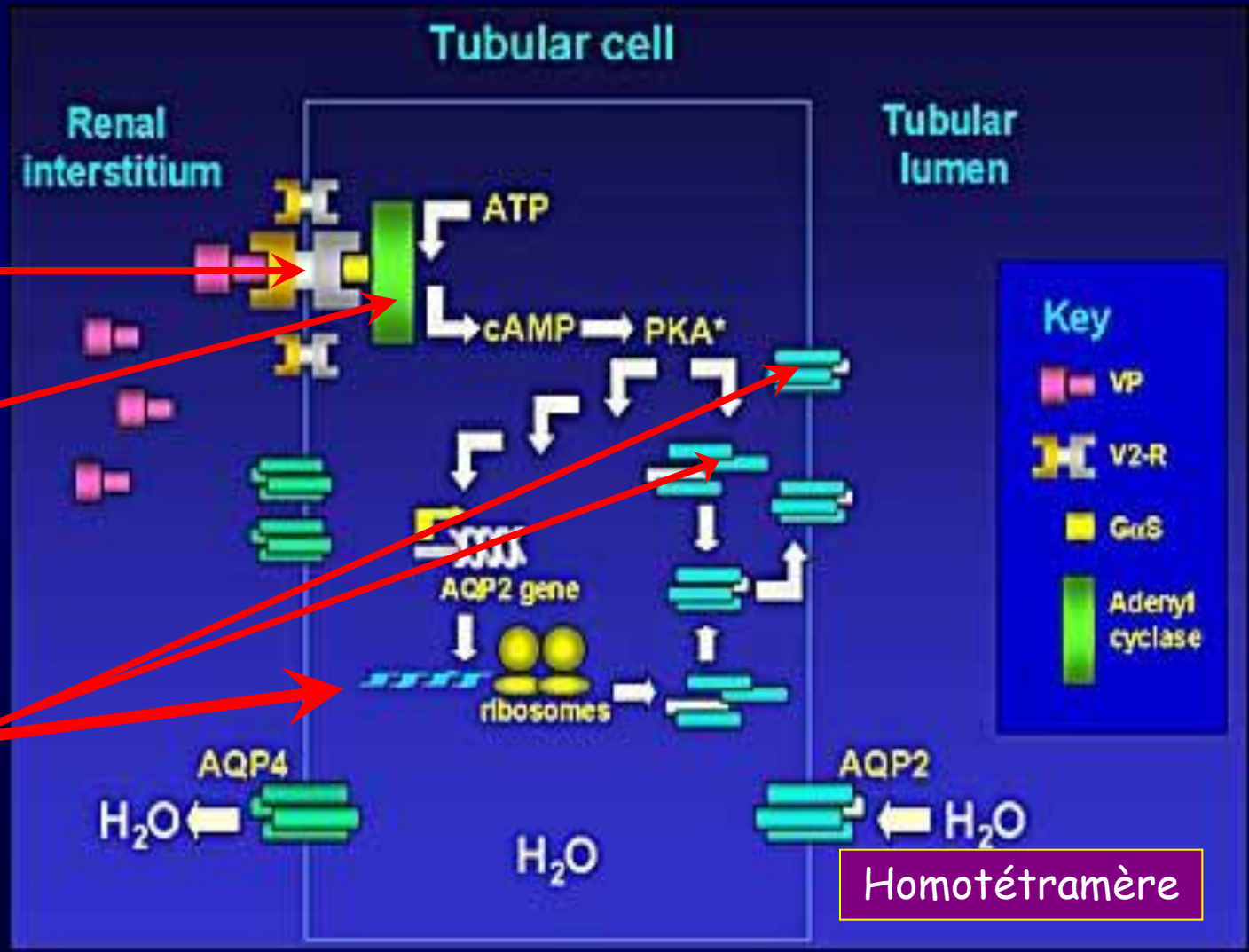
Membrane Basale du néphron distal

Tube collecteur V_2R (370 AA)

Adénylate Cyclase

Aquaporine 2 *ADH dépendante*

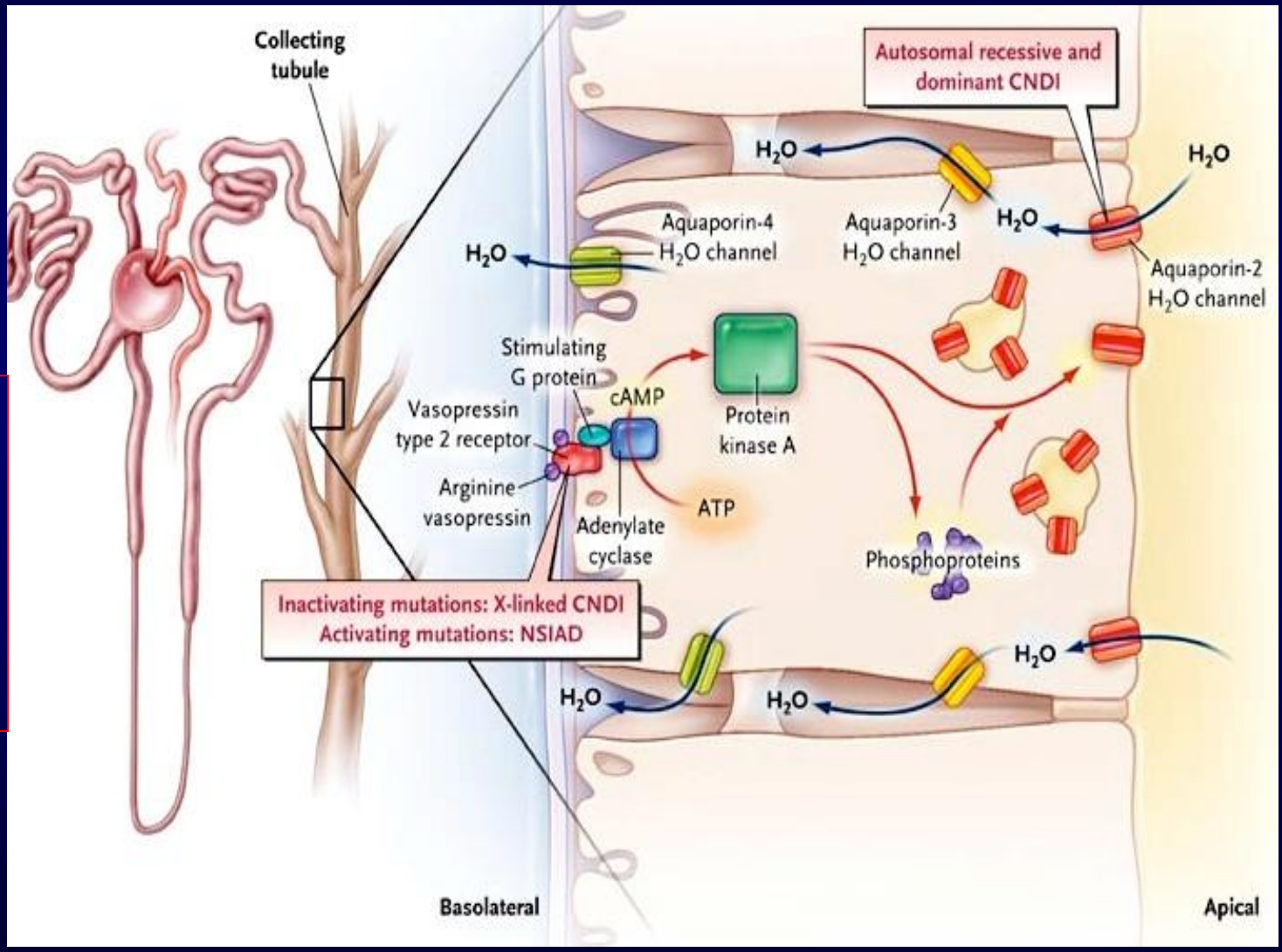
Transcription
Assemblage
Adressage membranaire



Homotétramère

Mécanisme d'action moléculaire de l'ADH au niveau du tube collecteur du néphron (3)

V_2R couplé au système de transduction Adénylate Cyclase



L. Griene / Février 2020

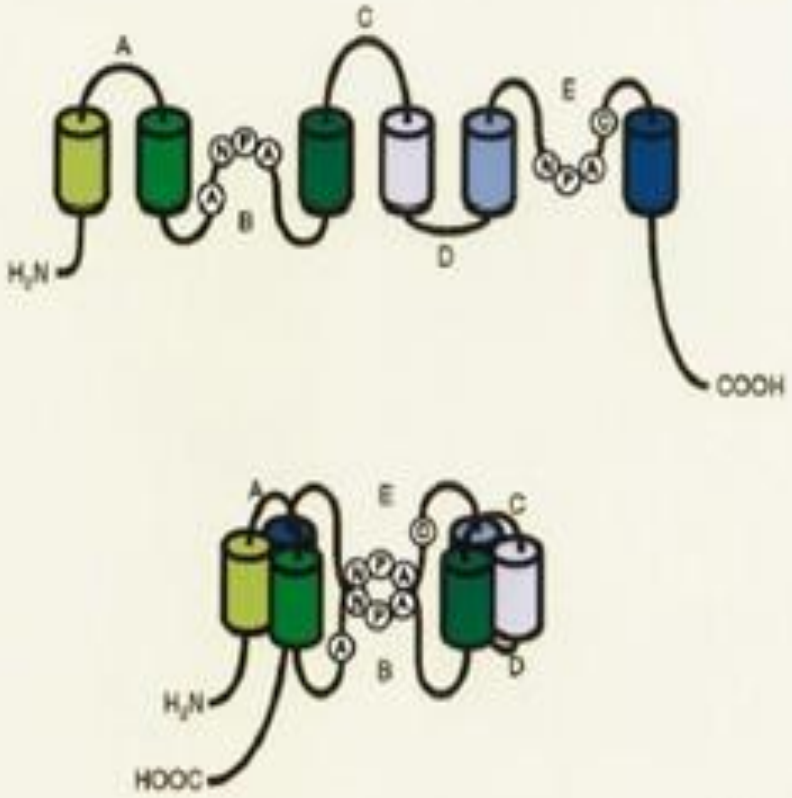
Aquaporine 2

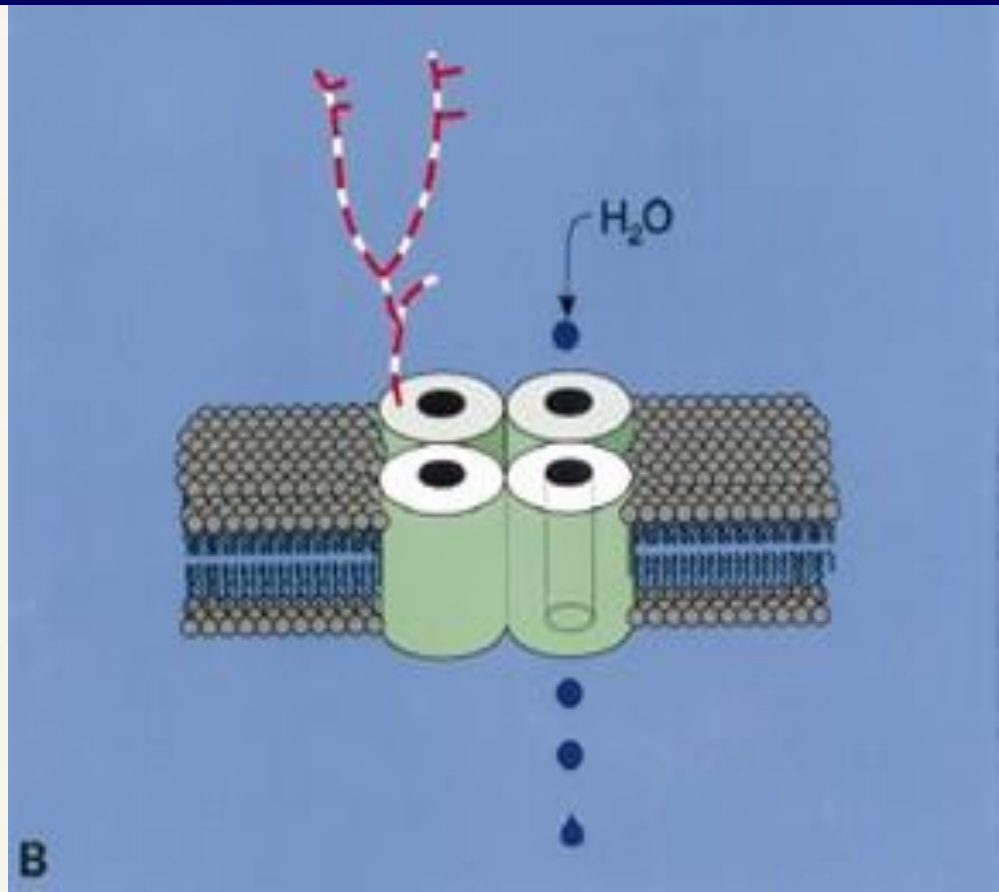
13 Aquaporines (0-12)

Monomère à 6 PTM

1-3. 10^9 molécules/monomère/seconde

Homotétramère Fonctionnel





Protéines rénales contrôlées par l'ADH

- L'ADH contrôle l'expression de protéines impliquées dans la concentration des urines :

- l'AQP2

-le Na-K-Cl cotransporteur (NKCC2)

-les transporteurs de l'urée

Etude de l' ADH

1- Mode de libération de l' ADH et mode de stimulation des neurones à ADH

2- ADH plasmatique

3- Physiologie et Mécanisme d' action moléculaire de l' ADH au niveau du rein

4- Autres actions de l' ADH

5- Régulation de la libération d' ADH

L. Griene / Février 2020

ADH
Autres Actions Physiologiques

Muscle lisse des Vaisseaux

Contraction muscles lisses

Foie

Stimulation de la glycogénolyse

Plaquettes

Stimulation de
l' Adhésion plaquettaire

SNC

PA

Fréquence cardiaque

V_1R ($V_{1a}R$)
418 AA

Activation
Phospholipase Cβ
médiée par Gq/11

Production
IP3
DAG
Mobilisation Ca^{2+}

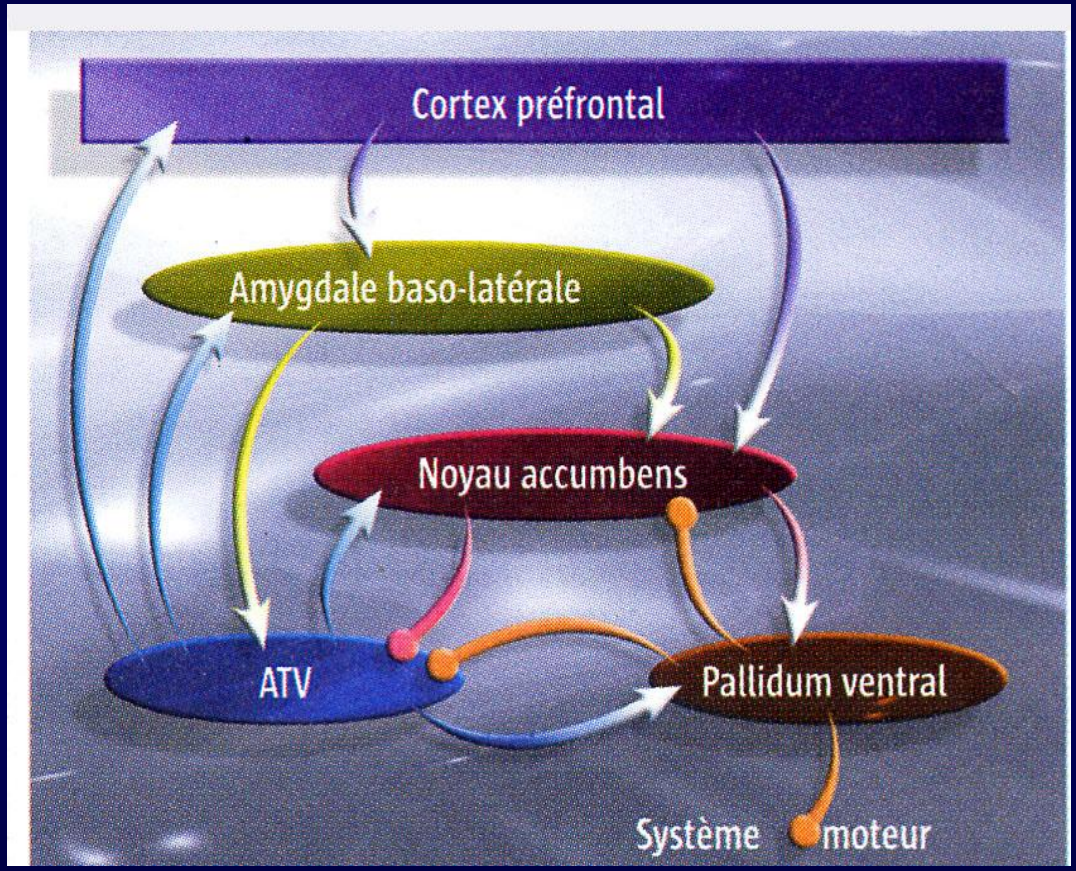
L. Griene / Février 2020

ADH
Autres Actions Physiologiques

Comportement social chez le mâle

Attachement pour la partenaire
Pallidum ventral

Attachement pour sa progéniture
Amygdale médiane



L. Griene / Février 2020

ADH
Autres Actions Physiologiques

Action sur les cellules Antéhypophysaires corticotrophes

Stimulation de la libération de l' ACTH

V_3R ($V_{1b}R$)

424 AA

Activation
Phospholipase Cβ
médiée par Gq/11

Production
IP3
DAG
Mobilisation Ca^{2+}

ADH
Autres Actions Physiologiques

L' ADH induit aussi une activation du :
- canal épithélial sodique (ENaC);

- du canal chlorure CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) sensible à l' AMPc.

ADH
Autres Actions Physiologiques

L' ADH inhibe la réponse inflammatoire des cellules du tube collecteur induite par le LPS des bactéries par un mécanisme faisant intervenir la PP2A et un canal CFTR fonctionnel.

Etude de l' ADH

1- Mode de libération de l' ADH et mode de stimulation des neurones à ADH

2- ADH plasmatique

3- Physiologie et Mécanisme d' action moléculaire de l' ADH au niveau du rein

4- Autres actions de l' ADH

5- Régulation de la libération d' ADH

L. Griene / Février Mars 2019

Régulation de la libération de l' ADH (1)

Facteurs Stimulateurs de la Libération d' ADH

1- Hypertonie Plasmatique
Osmolalité Plasmatique

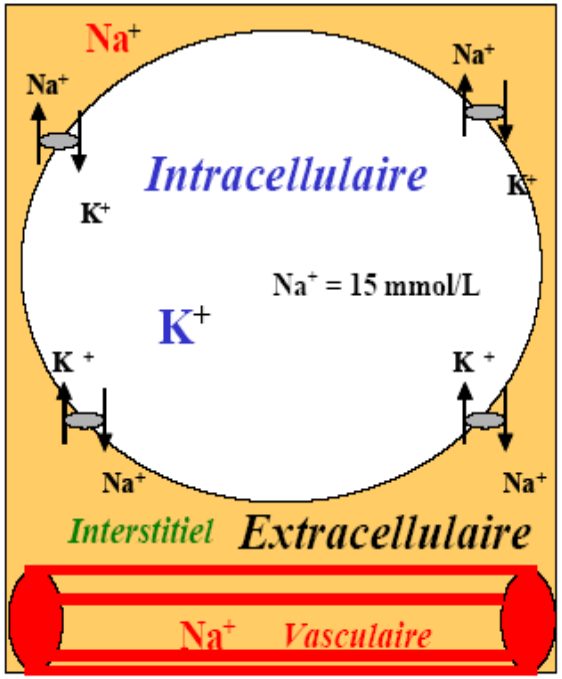
2- Baisse de la Pression Artérielle

3- Hypovolémie

4- Autres stimuli
Angiotensine II, IL6, OCT
Stress
Nicotine / Psychotropes / Fibrates

Osmolalité plasmatique (2)

$$\text{Osmolalité} = \frac{\text{Solutés EC + Soluté IC}}{\text{H}_2\text{O totale}} = 285 \text{ mosmol/kg}H_2O$$



Na =58 mmol / kg,
>90% Solutés EC

Na : 1680 mmol EC,
Na : 360 mmol IC, 1440 mmol os

K = 50 mmol / kg,
>90% Solutés IC

$$\text{Osmolalité} = \frac{2 \times (Na_e + K_e)}{\text{H}_2\text{O totale}}$$

Osmolalité plasmatique (3)

Valeur mesurée

Valeur calculée :

= [1.86 x Na] + [glucose] + [urée] + 9

(Formule empirique)

Toutes les valeurs sont exprimées en mmole/L

= 287 (± 6) mOsm/kg H_2O

L. Griene / Février 2020

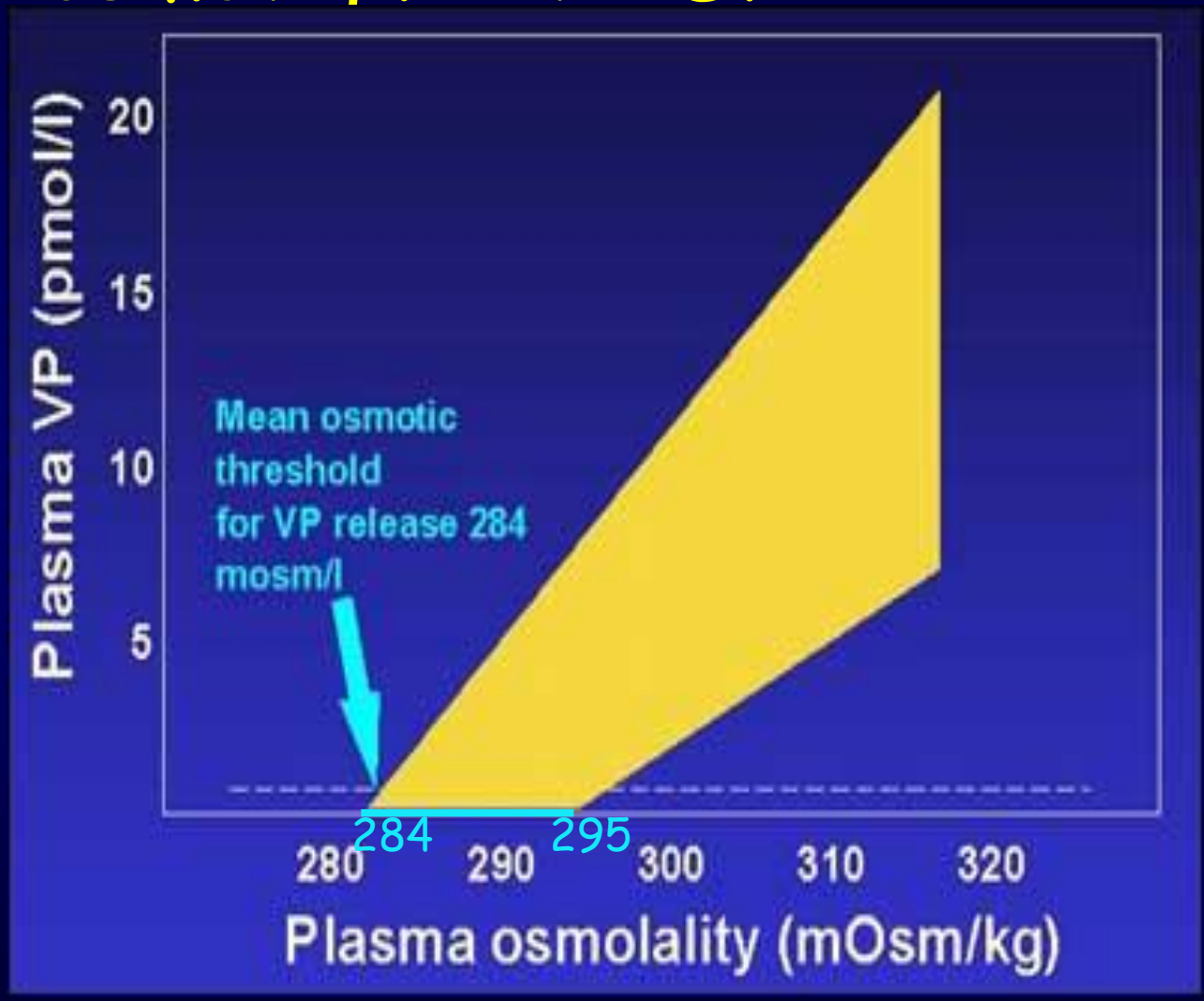
Régulation de la libération de l' ADH (4)
Seuil osmotique et ADH

1 - Hypertonie Plasmatique

Seuil osmotique de l'ADH

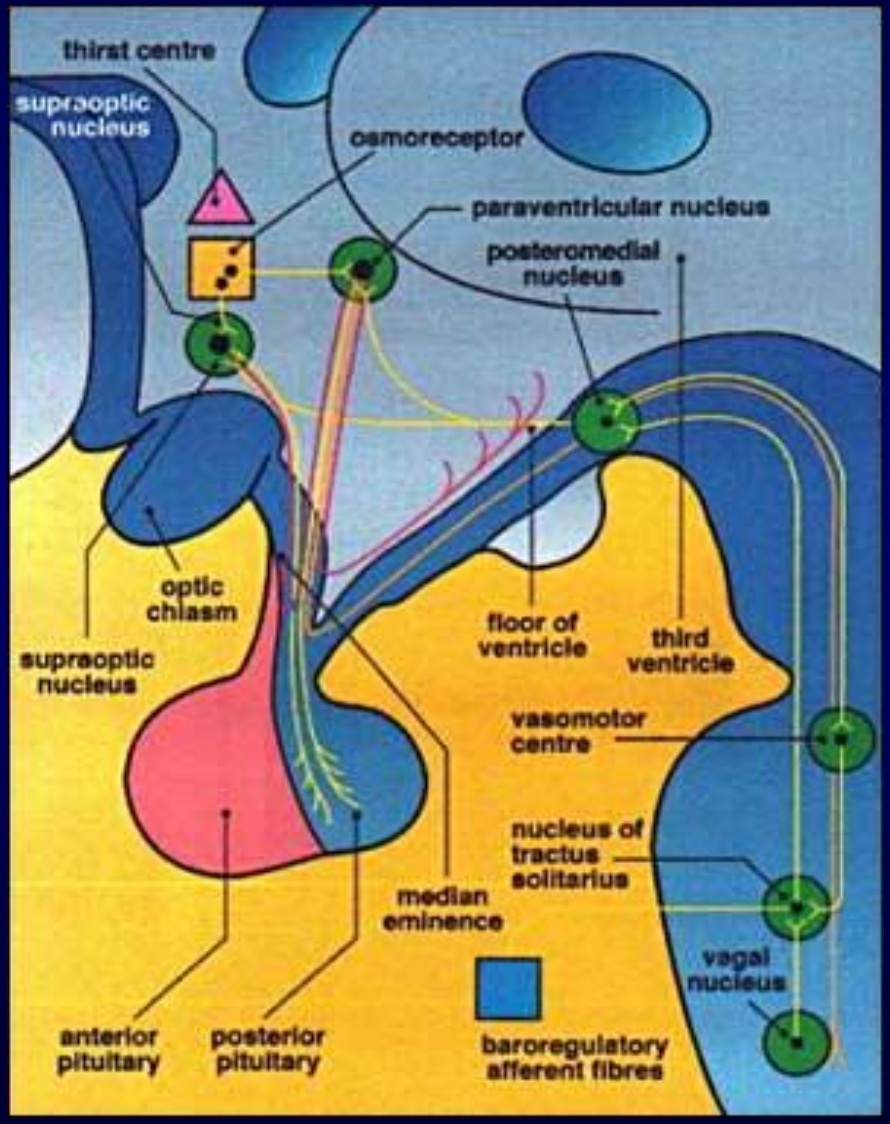
284 mOsm/kg

Corrélation linéaire



Régulation de la libération de l' ADH (5)

Osmorécepteurs
Périphériques et Centraux



Régulation de la libération de l' ADH (6)

Hypertonie Plasmatique

Osmorécepteurs

Veine Porte

Récepteurs TRPV4
Transient receptor potentiel vanilloid

VLM / NTS

Lame Terminale

Centre de la Soif

OVLT

Organe vasculaire de la lame terminale

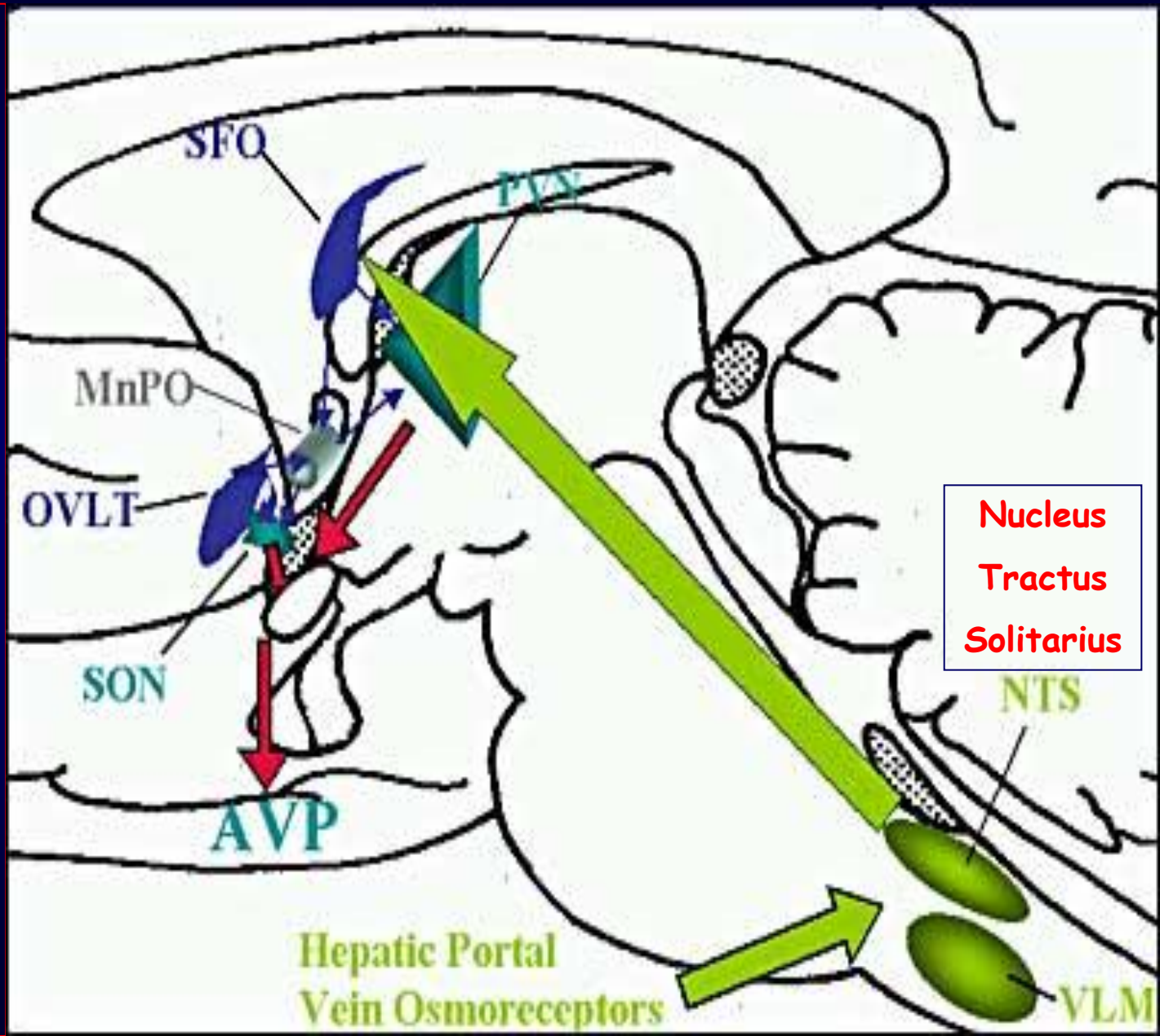
SFO

Organe subfornical

MnPO

Noyau médian préoptique

Récepteurs TRPV1



Régulation de la libération de l' ADH (7)

2- Baisse de la Pression Artérielle

(baisse de 5 à 10%)

Barocepteurs

Crosse de l' Aorte

Sinus carotidien

Influx nerveux qui chemine le long du IX et X

Nucleus tractus solitarius

3- Hypovolémie

Volorécepteurs

Oreillette gauche

Influx nerveux qui chemine le long du X

4- Facteurs stimulateurs non osmotiques / physiopathologiques

Nausées / Vomissements / Manipulations du contenu abdominal / Nicotine / Stress

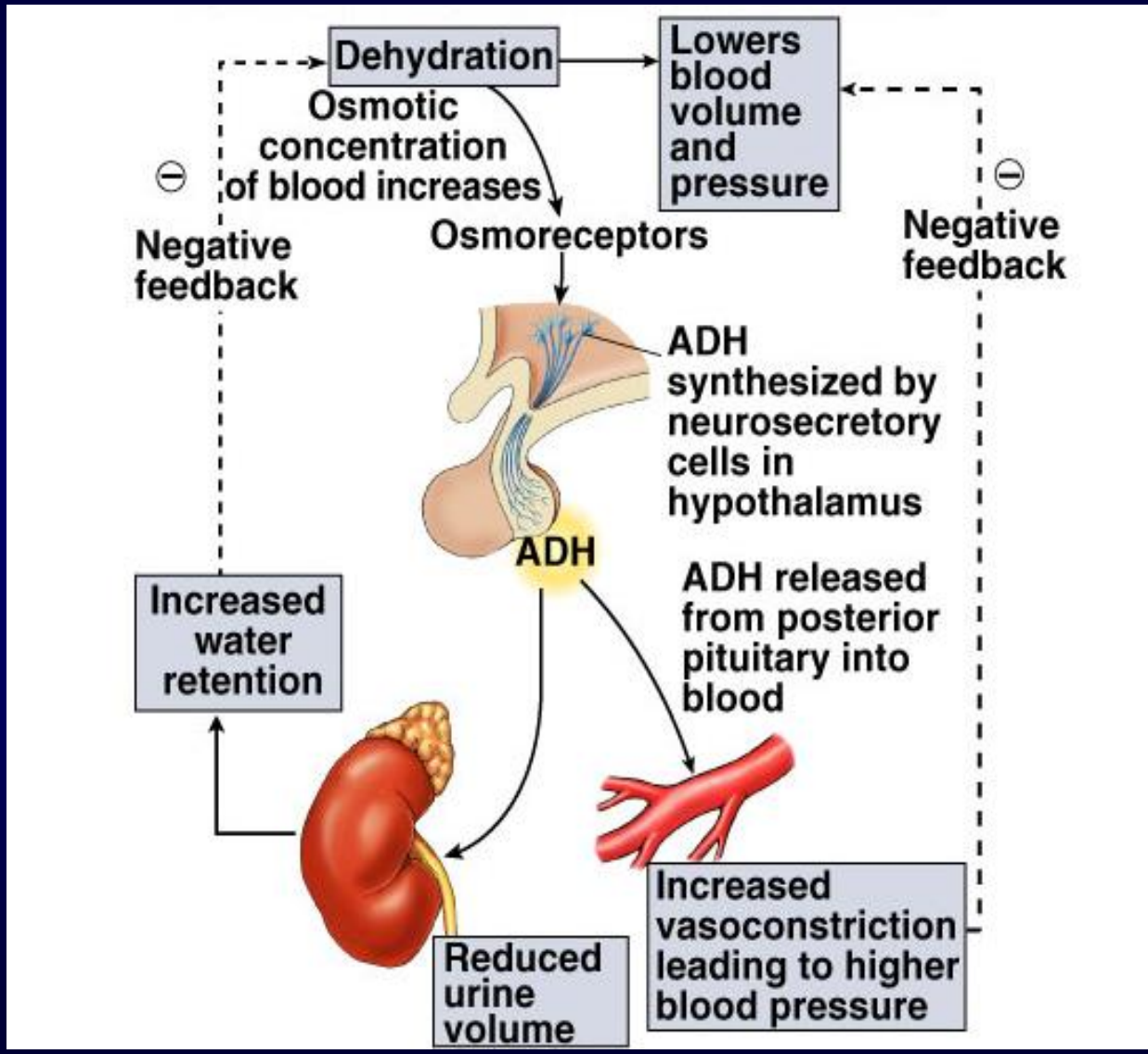
Régulation de la libération de l' ADH (8)

Relations de l' ADH avec :

- la volémie,

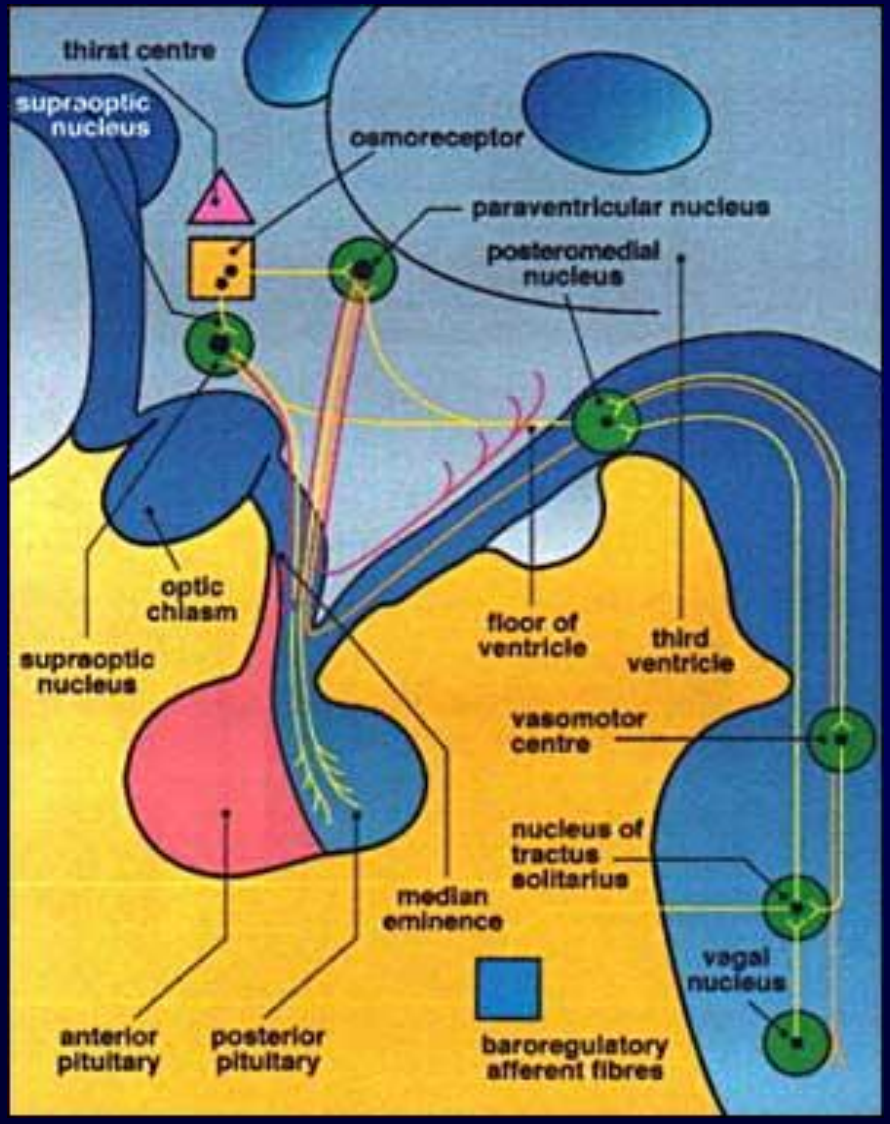
- l' état d' hydratation,

- la pression artérielle



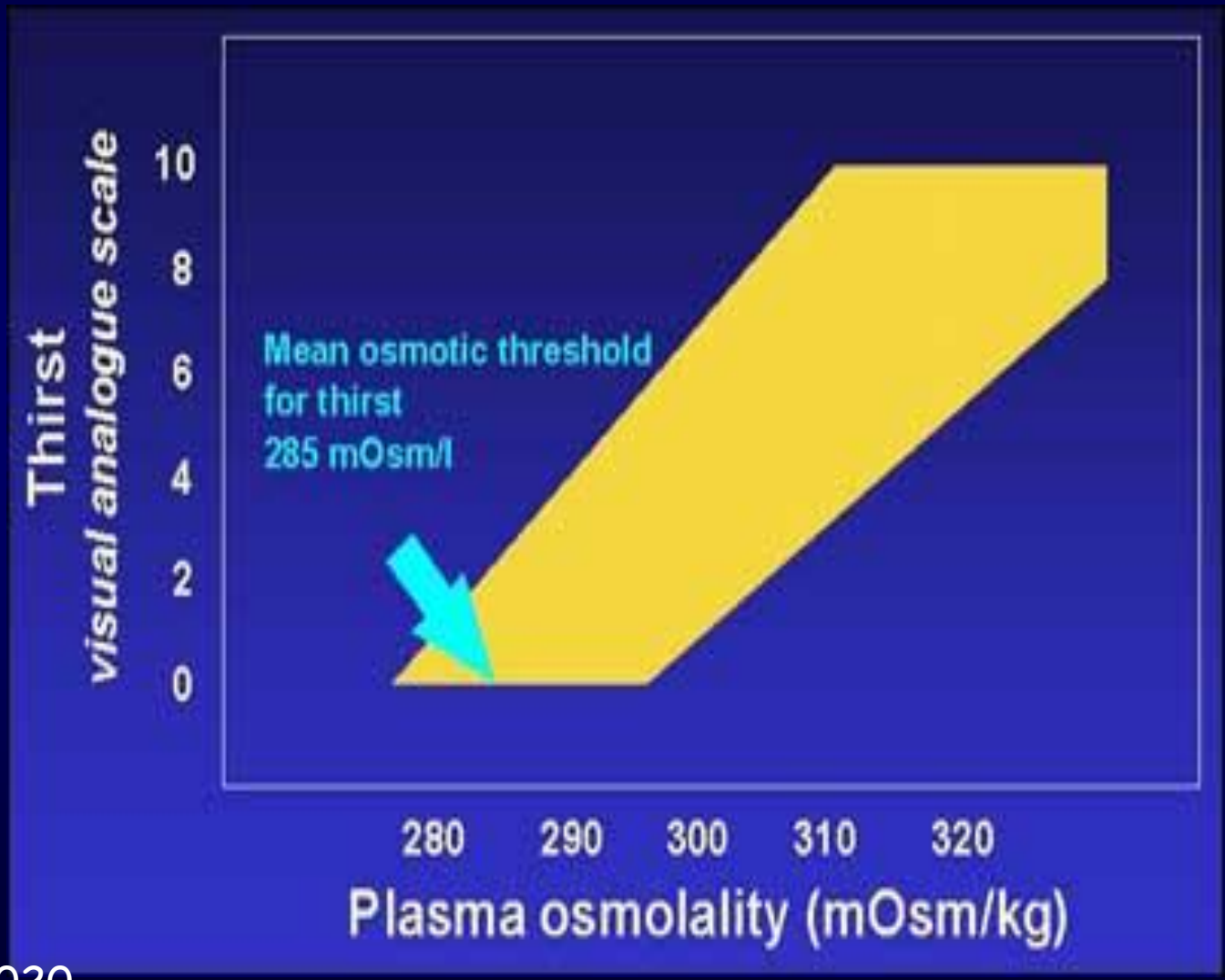
Régulation de la libération de l' ADH (9)

Centre nerveux de la soif



Soif et Osmolalité Plasmatique (10)
Seuil osmotique et Soif

Seuil osmotique
de la soif
285 mOsm/kg



L. Griene / Février 2020

Régulation de la libération de l' ADH (11)

Absence de stimulation de la libération d' ADH

Hypotonie Plasmatique

Hypertension Artérielle

Hypervolémie

Facteurs Inhibiteurs de la Libération d' ADH

Froid

Ethanol

- Hypercortisolémie

ANF/ANP/BNP

Lithium

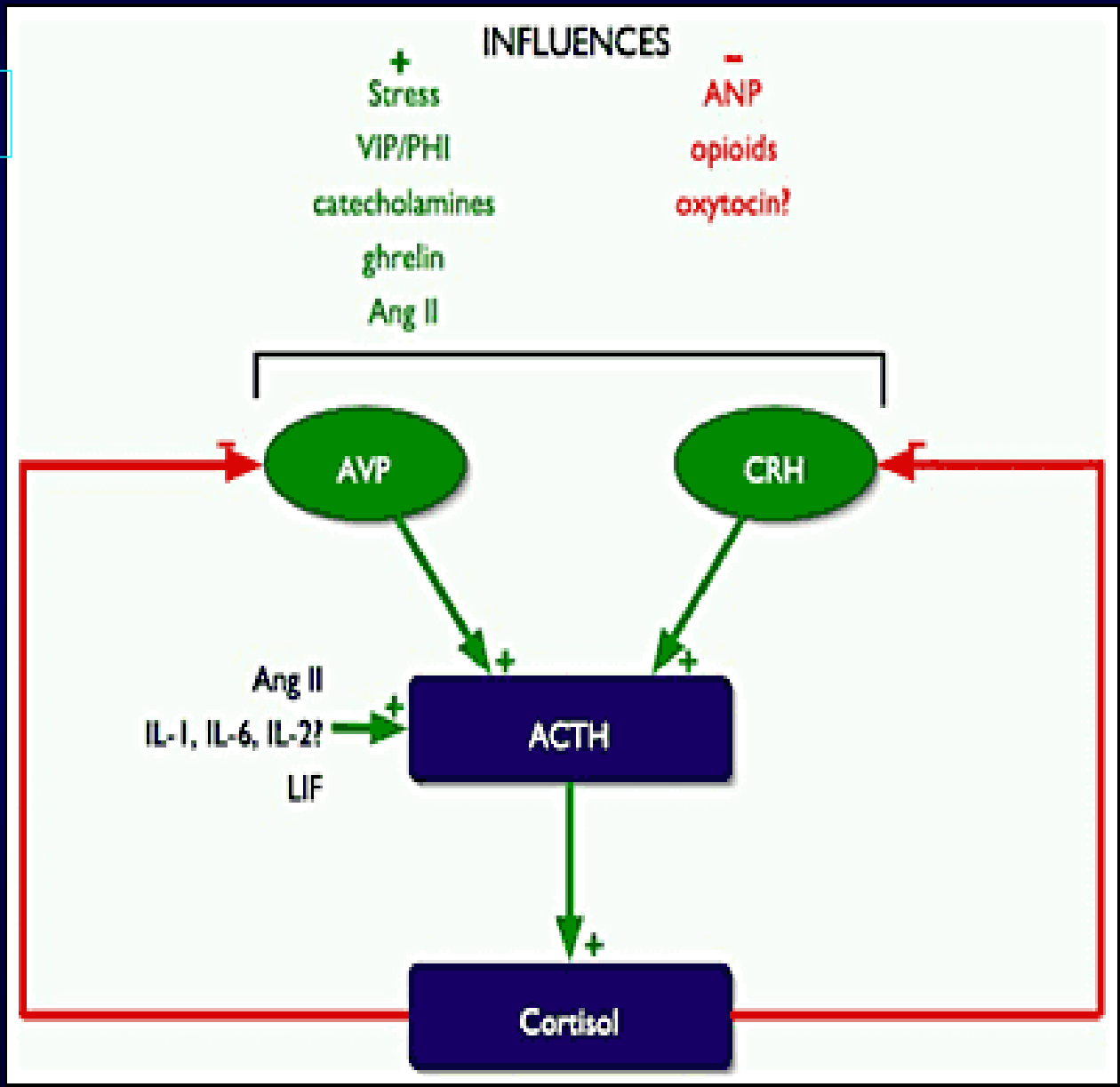
- Apéline

Régulation de la libération de l' ADH (12)

Facteurs Inhibiteurs

Actions synergiques de l' ADH et du CRH

Feed back (-) des Glucocorticoïdes (Cortisol)



Apéline et Régulation de la libération de l' ADH (13)

Facteurs Inhibiteurs

Apeline
APJ endogenous ligand

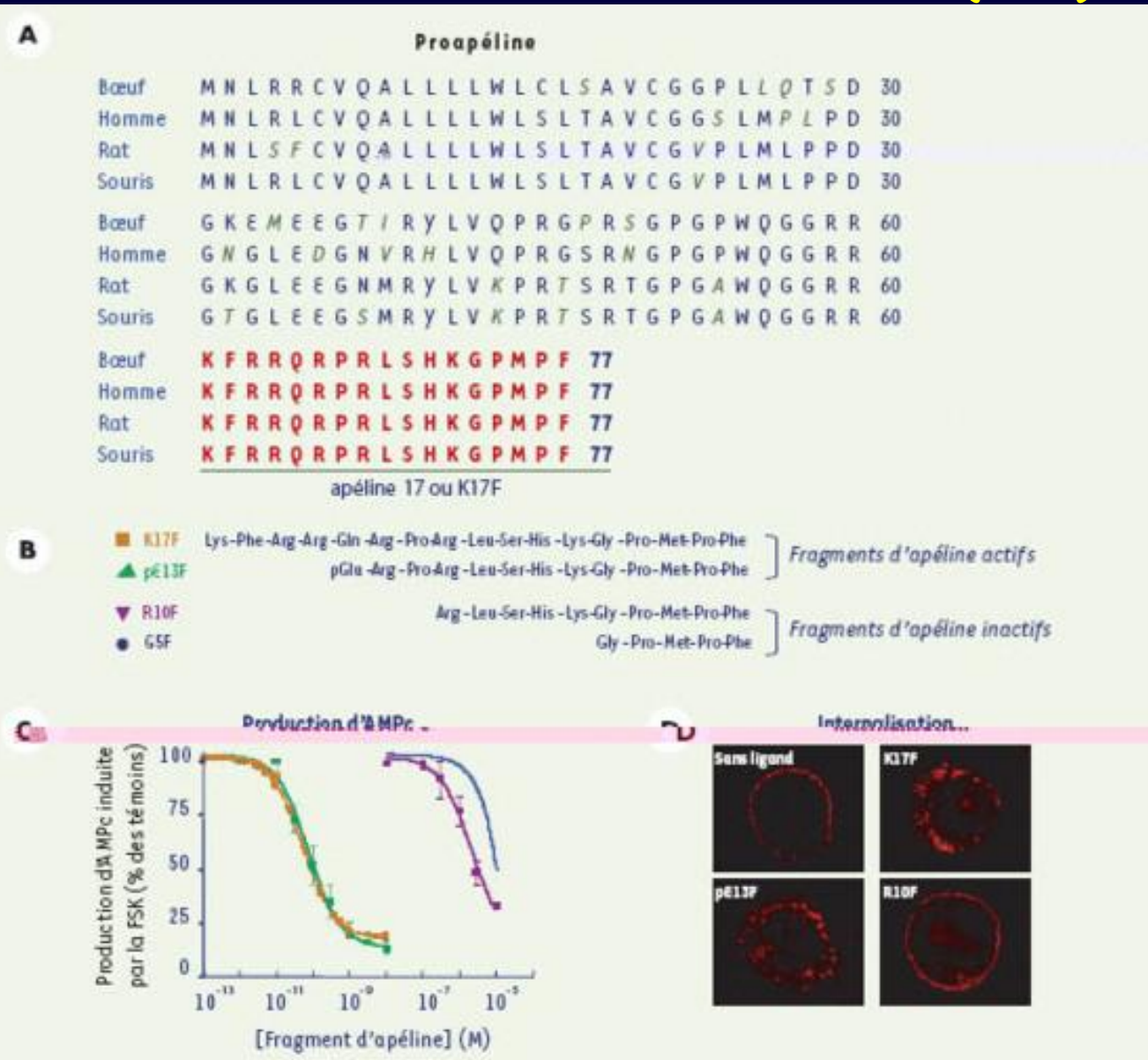
Plusieurs formes moléculaires
- 36 AA
-17 AA
-13 AA

Précurseur 77 AA

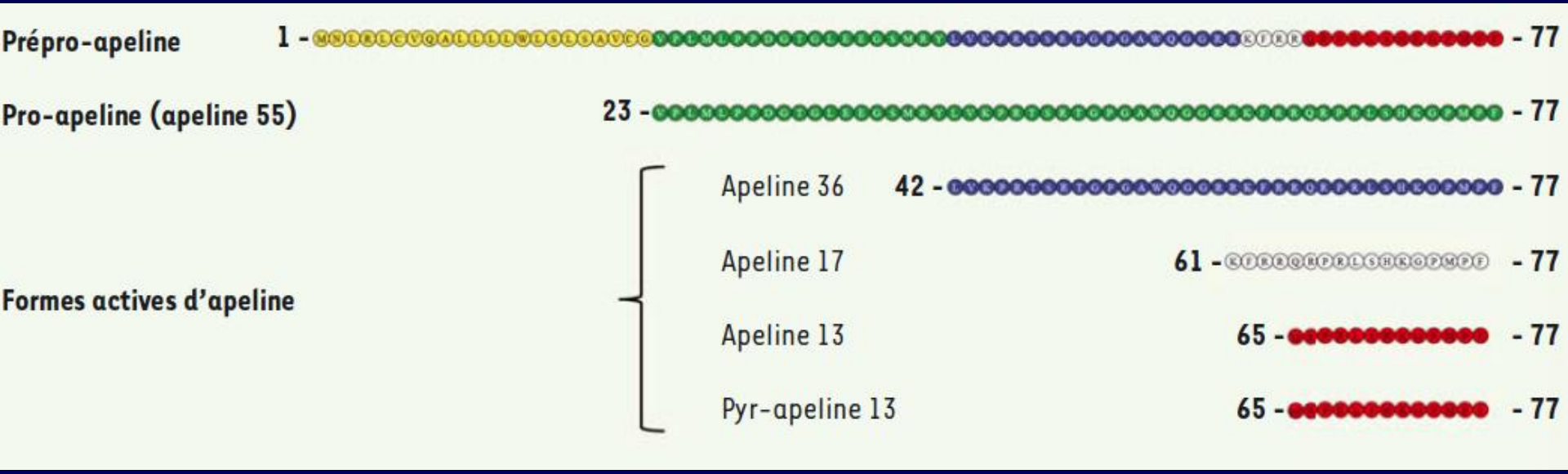
17 AA
C terminaux conservés

L. Griene

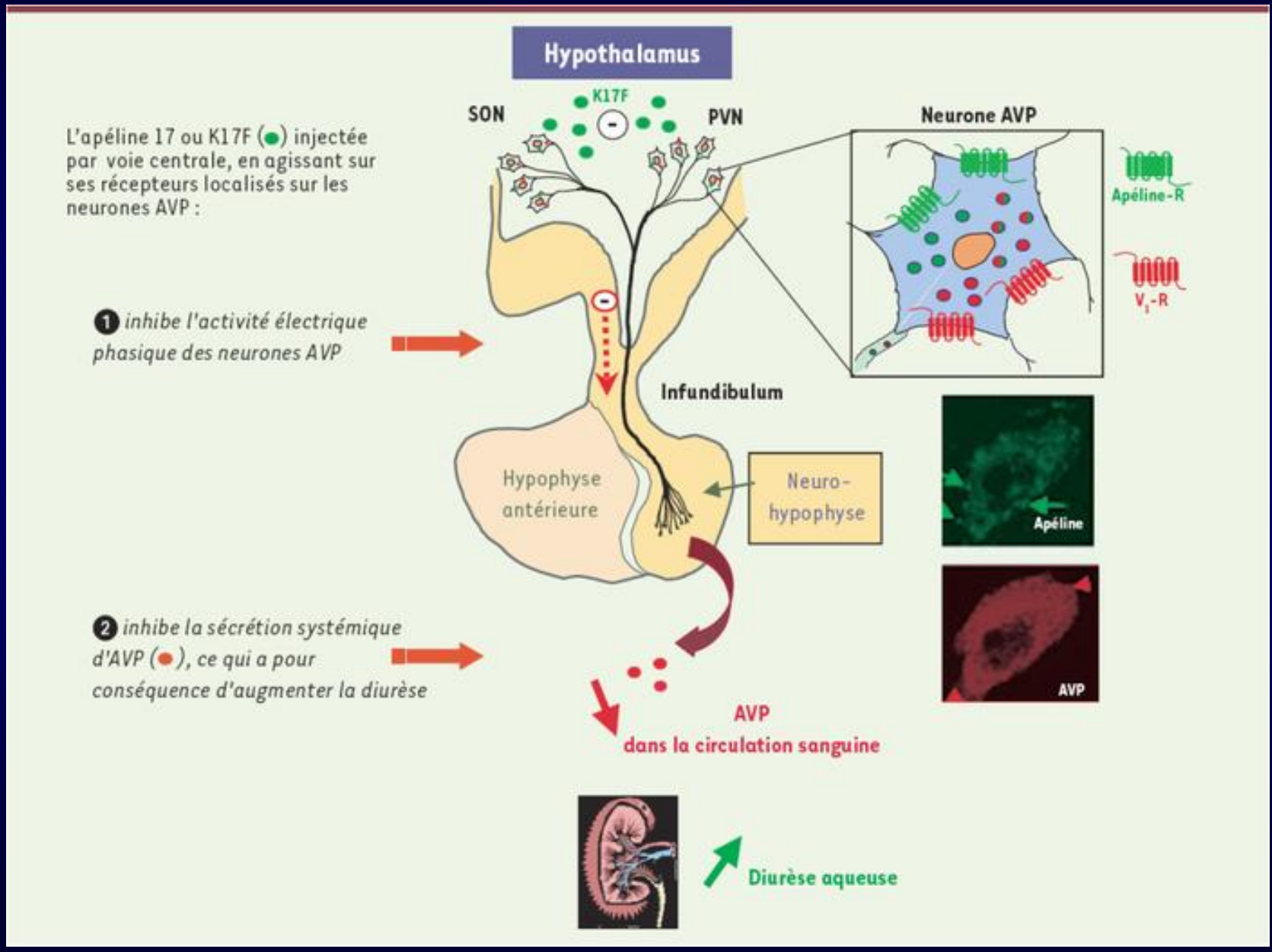
Février 2020



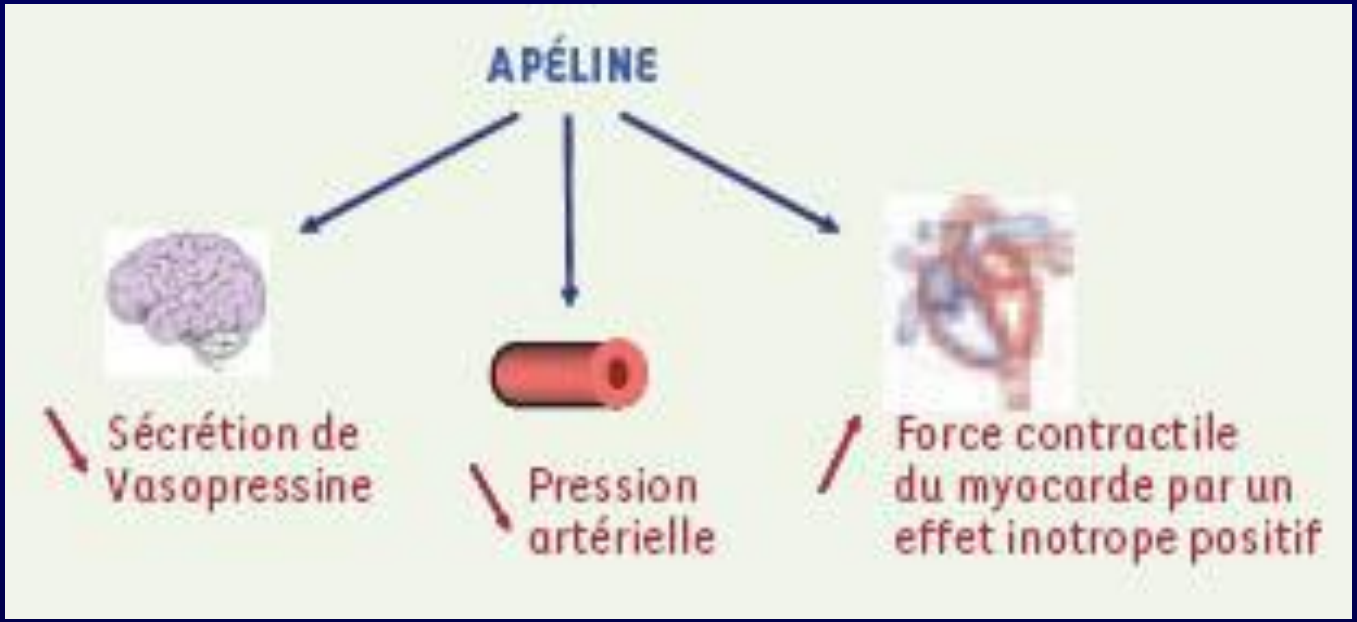
Apéline et Régulation de la libération de l' ADH (14)



Apéline et Régulation de la libération de l' ADH (14)



Apéline et Régulation de la libération de l' ADH (15)



L. Griene / Février 2020

Etude de l' Ocytocine

1- Actions physiologiques de l' Ocytocine chez la femme

2-Actions physiologiques de l' Ocytocine chez l' homme

3-Régulation de la libération de l' Ocytocine chez la femme

L. Griene / Février 2020

Etude de l' Ocytocine

1- Actions physiologiques de l' Ocytocine chez la femme

2-Actions physiologiques de l' Ocytocine chez l' homme

3-Régulation de la libération de l' Ocytocine chez la femme

L. Griene / Février 2020

Ocytocine
Actions Physiologiques chez la femme (1)

Tissu cible

Glande mammaire de la Femme allaitante

Succion du mammelon

Stimule l'excrétion lactée

Rôle mécanique
Contraction des cellules myoépithéliales qui entourent les canaux galactophores

Pas d'action sur la biosynthèse lactée

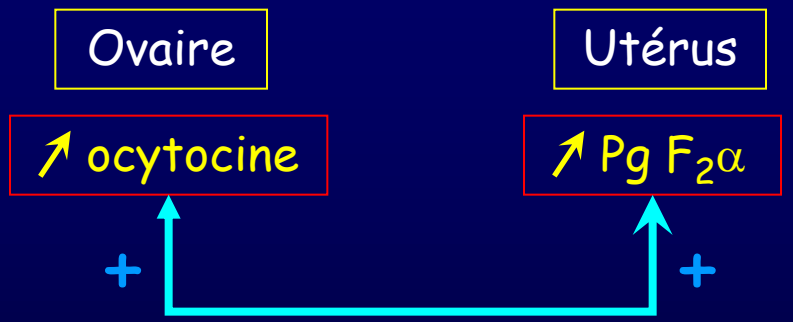
Tissu cible

Utérus en fin de grossesse

Parturition/Travail P_4/E_2 ↘

Stimule la contraction du myomètre gravide

Action mécanique



Amplification réciproque
Ocytocine / Pg $F_2\alpha$

L. Griene / Février 2020

Ocytocine
Actions Physiologiques chez la femme (2)

Régule le comportement reproductif

Régule certains comportements sociaux

Attachement pour le partenaire

Noyau accumbens (campagnol)
Gyrus denté de l'hyppocampe (Homme)

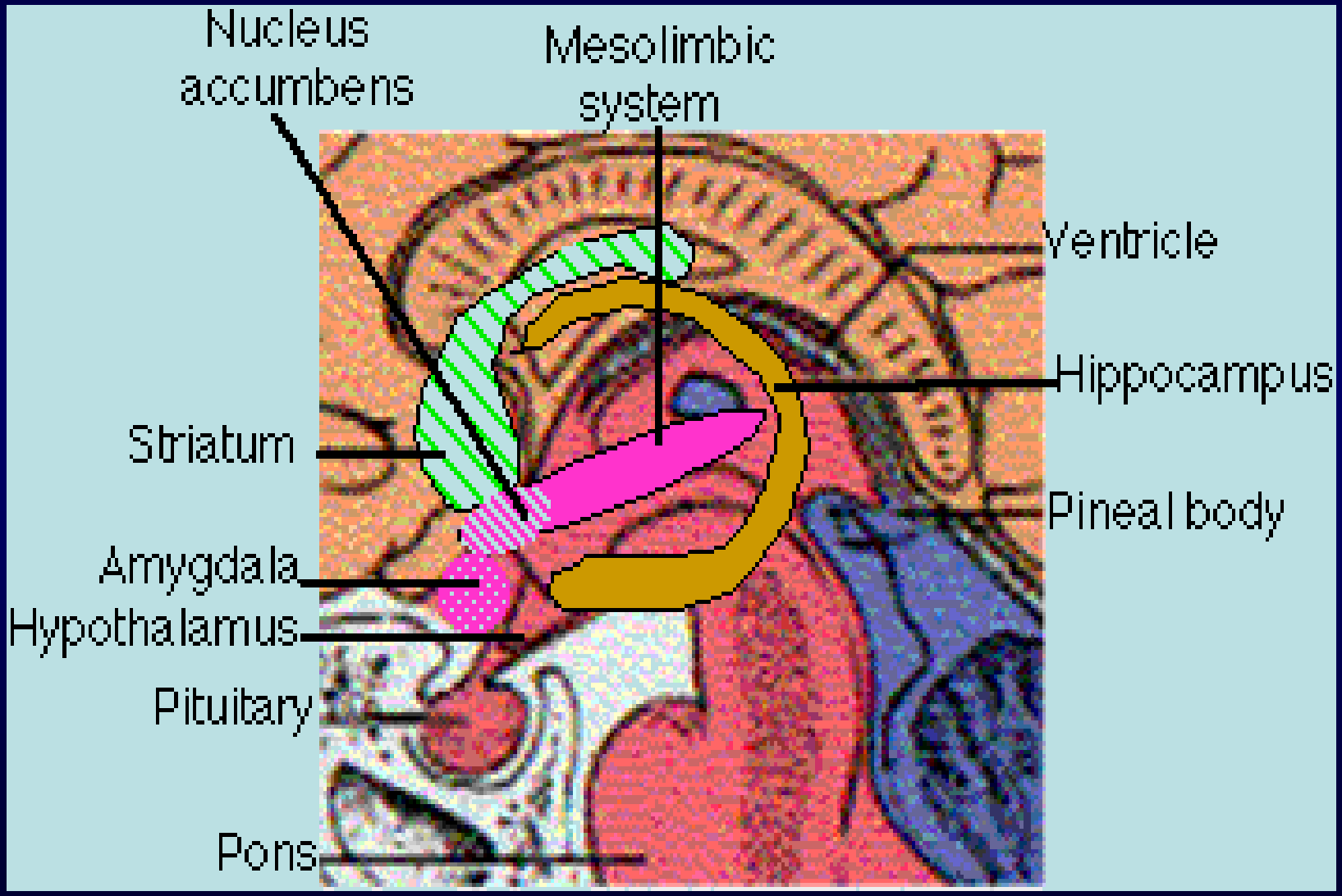
Attachement ''maternel'' / filial
Lien mère - enfant

(Chez le mâle et la femelle)
(substance grise périaqueducale)

Rôle dans la mémorisation / Amnésiante

Hormone anti-stress

Hypothalamus et Comportement social (3)



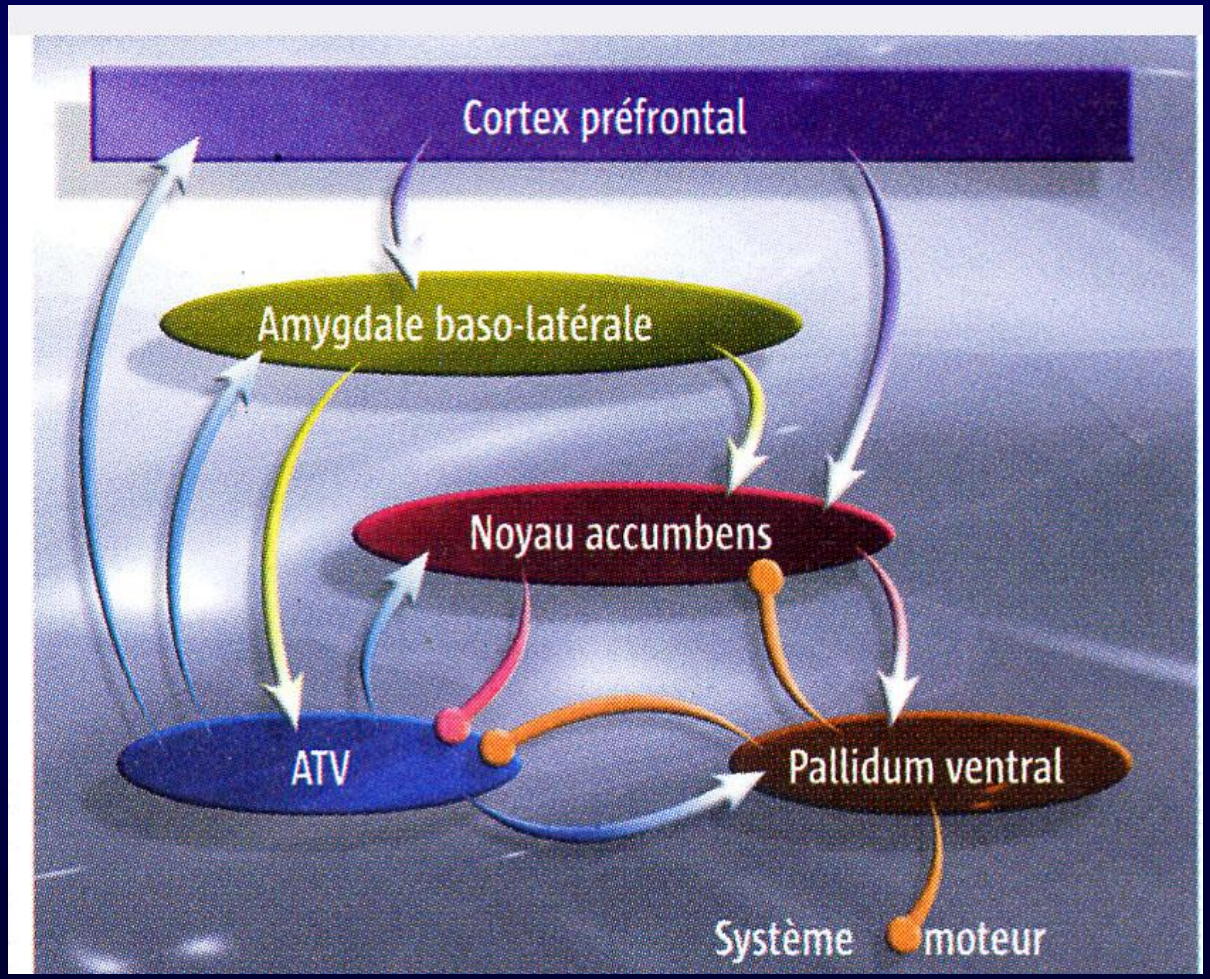
Ocytocine
Actions Physiologiques
chez la femme et l'homme (4)

Attachement social

Récompense

Endorphines

Addiction aux drogues



L. Griene / Février 2020

Etude de l' Ocytocine

1- Actions physiologiques de l' Ocytocine chez la femme

2-Actions physiologiques de l' Ocytocine chez l' homme

3-Régulation de la libération de l' Ocytocine chez la femme

L. Griene / Février 2020

Ocytocine
Actions Physiologiques chez l' homme (5)

Régule la spermatogenèse

Stimule la contraction des tubes séminifères

Excrétion des spermatozoïdes

Rôle mécanique

L. Griene / Février 2020

Etude de l' Ocytocine

1- Actions physiologiques de l' Ocytocine chez la femme

2-Actions physiologiques de l' Ocytocine chez l' homme

3-Régulation de la libération de l' Ocytocine chez la femme

L. Griene / Février 2020

Régulation de la libération de l' Ocytocine

Facteurs de stimulation

1- Parturition

2- Tétée

Stimulation des terminaisons sensorielles du pourtour du mammelon

Stimulation synchrone des neurones à Ocytocine

Libération pulsatile/rythmique

3- Stress

4- Coït

(accouplement)

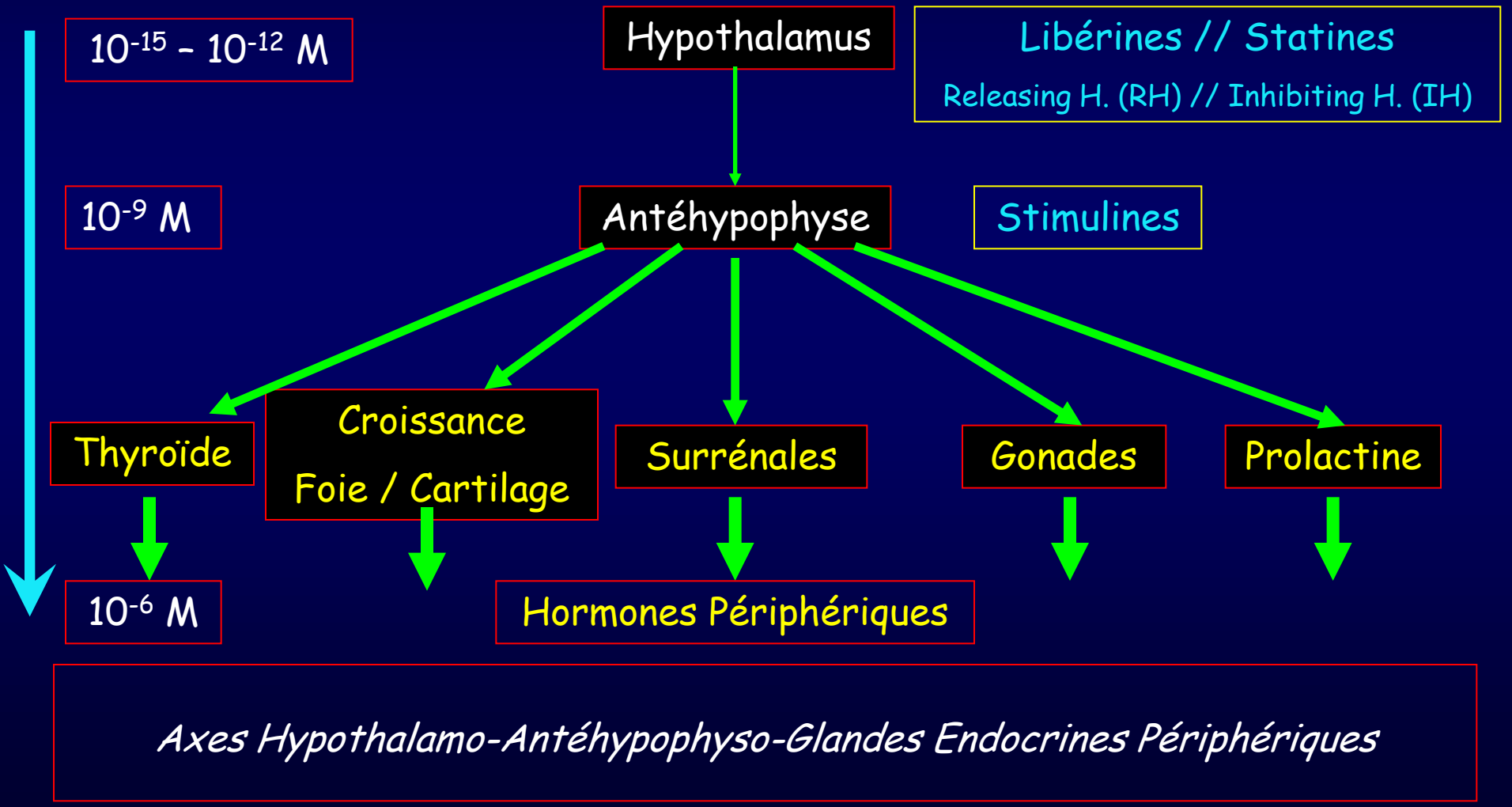
5- Dilatation vaginale

(Réflexe de Ferguson)

Stimulation asynchrone des neurones à Ocytocine

Libération tonique

Axes Hypothalamo-Antéhypophyso-Glandes Endocrines Périphériques



Axes Hypothalamo-Antéhypophyso-Glandes Endocrines Périphériques

Axes Hypothalamo-Antéhypophyso-Glandes Endocrines Périphériques

Passage d' une sécrétion hypothalamique pulsatile ultradienne

à une sécrétion antéhypophysaire circadienne

L. Griene / Février 2020

Axes Hypothalamo-Anténypophyso-Glandes Endocrines Périphériques

1- Axe de la Croissance Staturale

2- Axe de la Prolactine

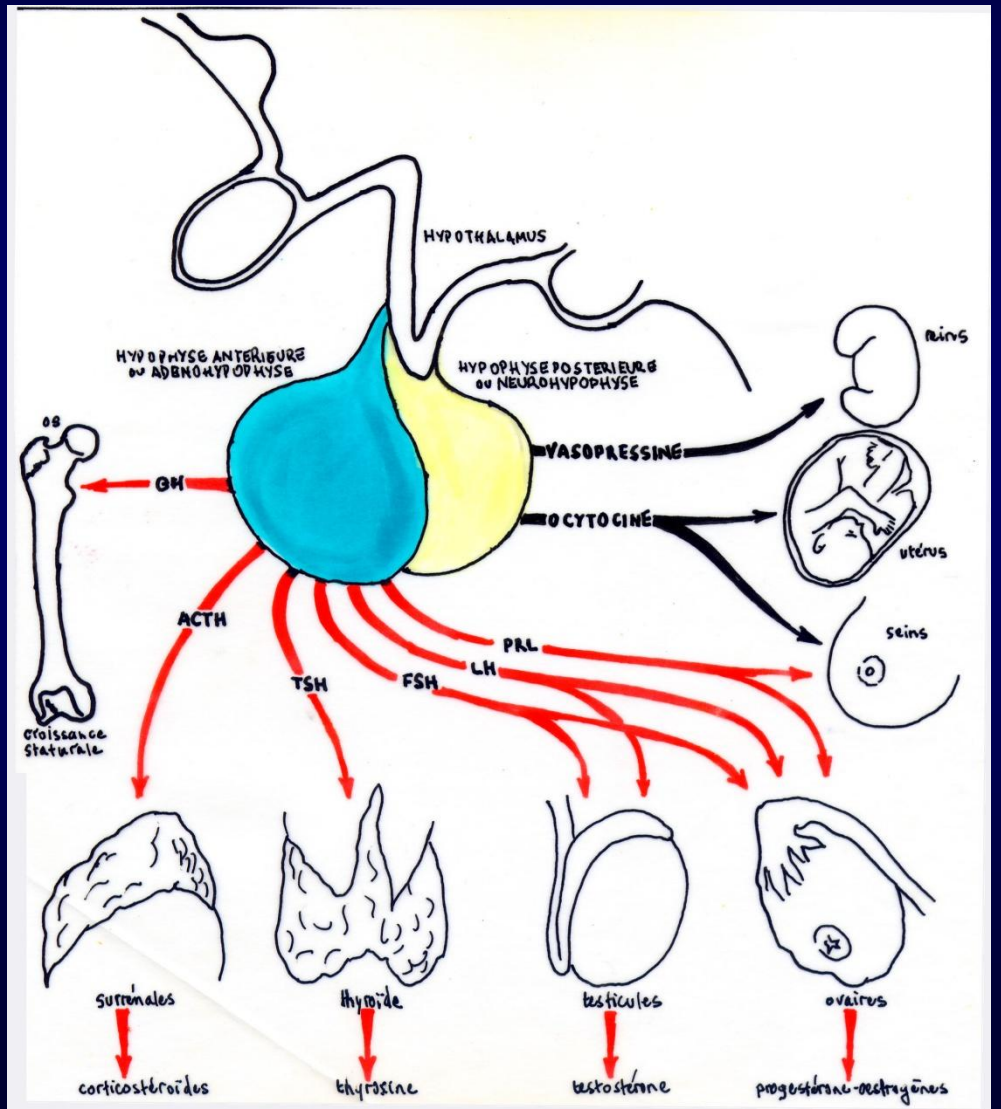
3- Axe de la Corticosurrénale

4- Axe de la Thyroïde

5- Axe des Gonades

Axe de l' ovaire

Axe du testicule



Etude de l'axe de la croissance staturale

1- Les facteurs Hypothalamiques (GHRH, Ghréline, SS-14)

2- Le facteur Antéhypophysaire : la GH

3- Le facteur Hépatique : l'IGF1

4- Régulation de l'axe de la croissance staturale (Régulation de la libération de la GH)

5- Mécanisme moléculaire d'action de la GH

6- IGF1 endocrine / paracrine / autocrine

7- Autres fonctions de la Somatostatine 14 (SS-14)

Axe de la croissance staturale (1)

Les 03 organes de l' Axe

Hypothalamus

Effecteurs (+)

1- GHRH

Growth Hormone
Releasing Hormone
Somatolibérine
Somatocrinine

2- Ghréline

Effecteur (-)

3- Somatostatine = SS-14

Antéhypophyse

4- GH ou STH

Foie

5- IGF 1

L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe de la croissance staturale

1- Les facteurs Hypothalamiques (GHRH, Ghréline, SS-14)

2- Le facteur Antéhypophysaire : la GH

3- Le facteur Hépatique : l'IGF1

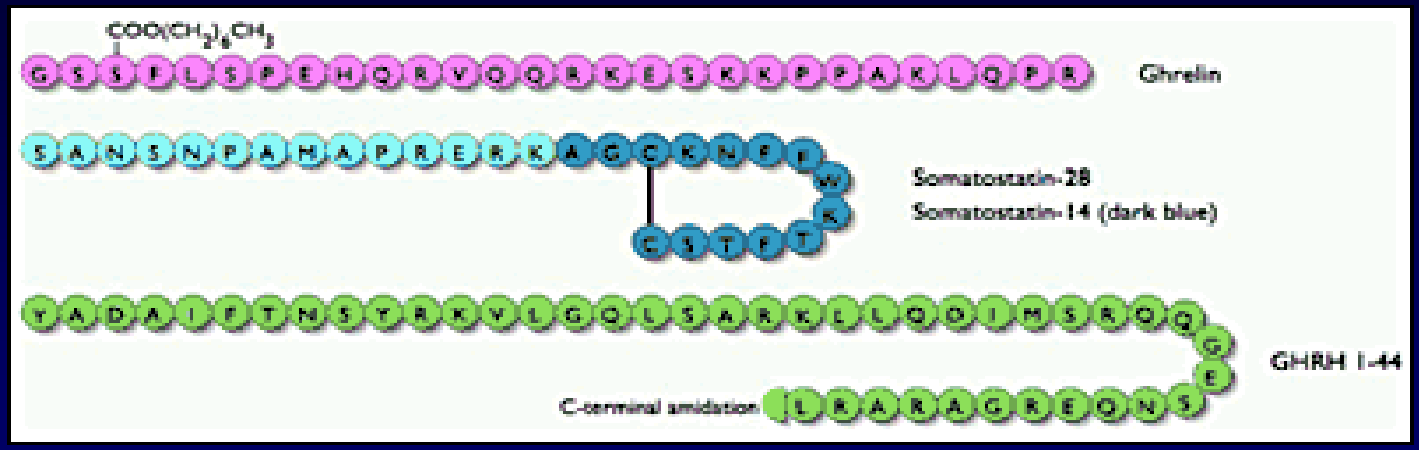
4- Régulation de l'axe de la croissance staturale (Régulation de la libération de la GH)

5- Mécanisme moléculaire d'action de la GH

6- IGF1 endocrine / paracrine / autocrine

7- Autres fonctions de la Somatostatine 14 (SS-14)

Axe de la croissance staturale (2)

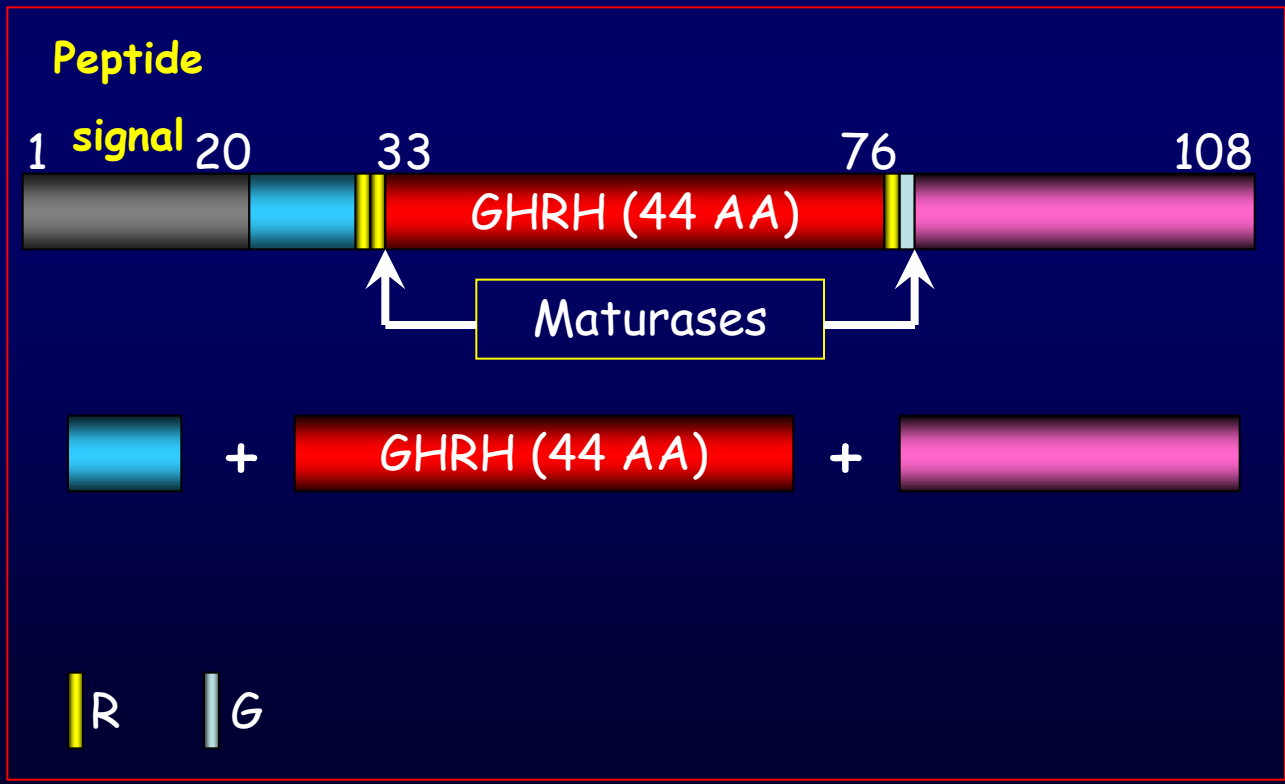


Hypothalamus

Facteur stimulateur

1- GHRH

Growth Hormone Releasing Hormone
Somatolibérine
Somatocrinine
(Noyau arqué)



Axe de la croissance staturale (3)

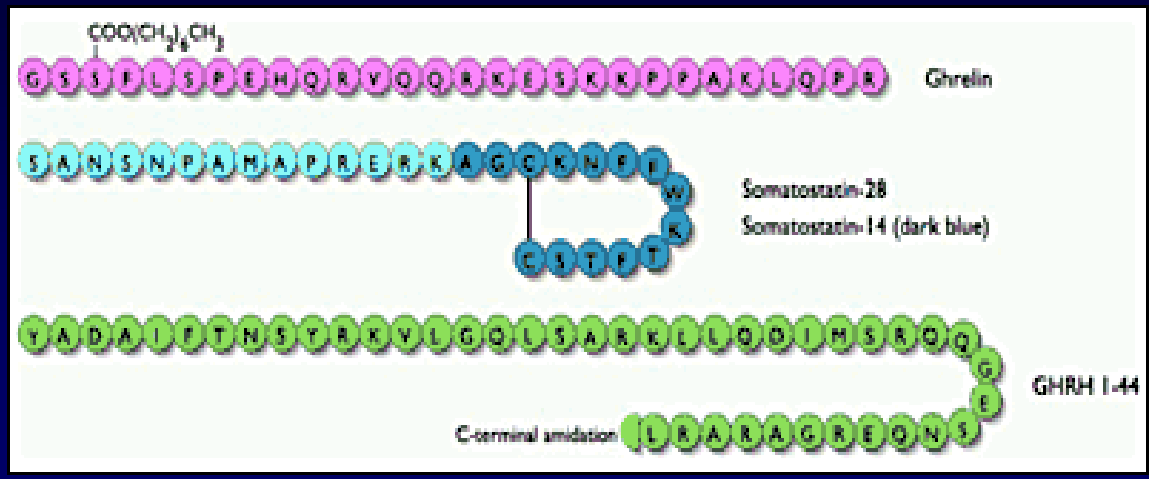
Estomac

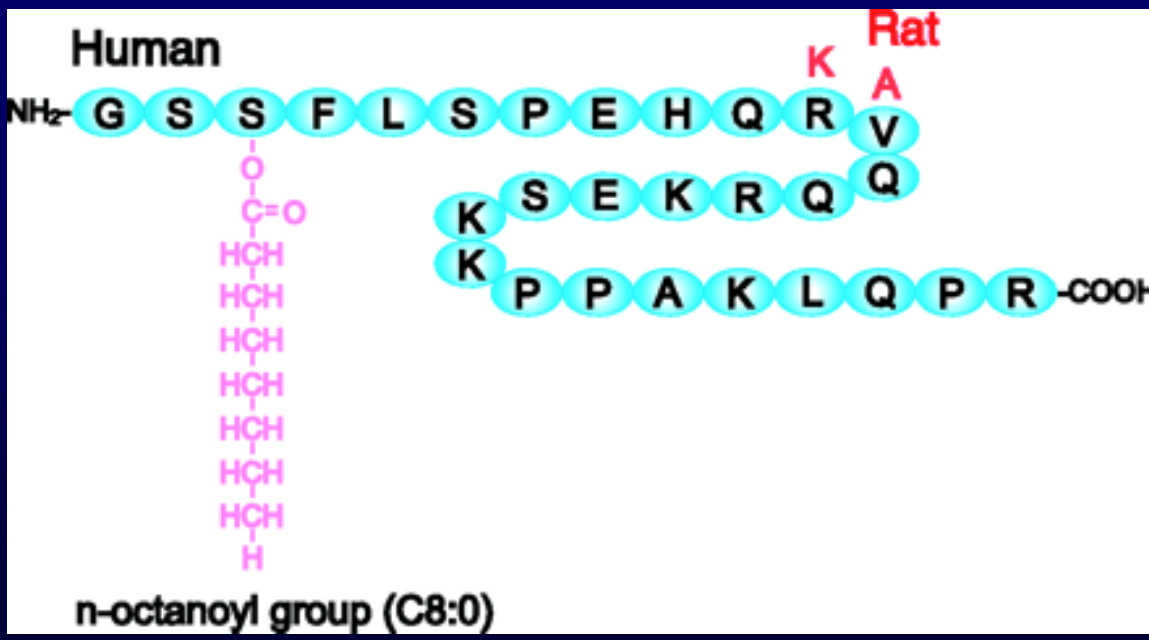
Hypothalamus
(Noyau arqué)

2- Ghréline
Facteur stimulateur

Peptide de 28 AA
(PréProGhréline 117 AA)

Acylé sur le 3ème AA
(octanoyl / C8 sur Ser;
1,8% de la Ghréline totale)





L. Griene / Février 2020

Axe de la croissance staturale (4)

Hypothalamus

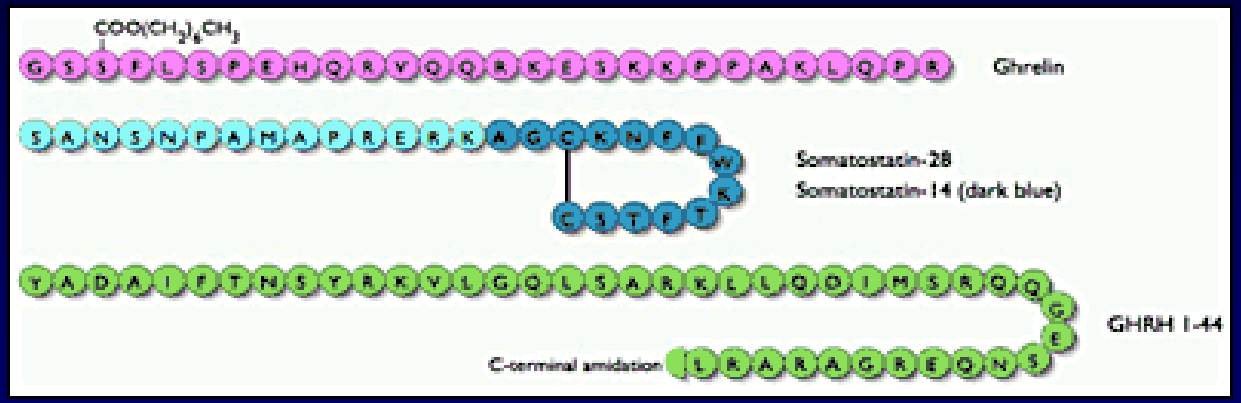
Facteur inhibiteur

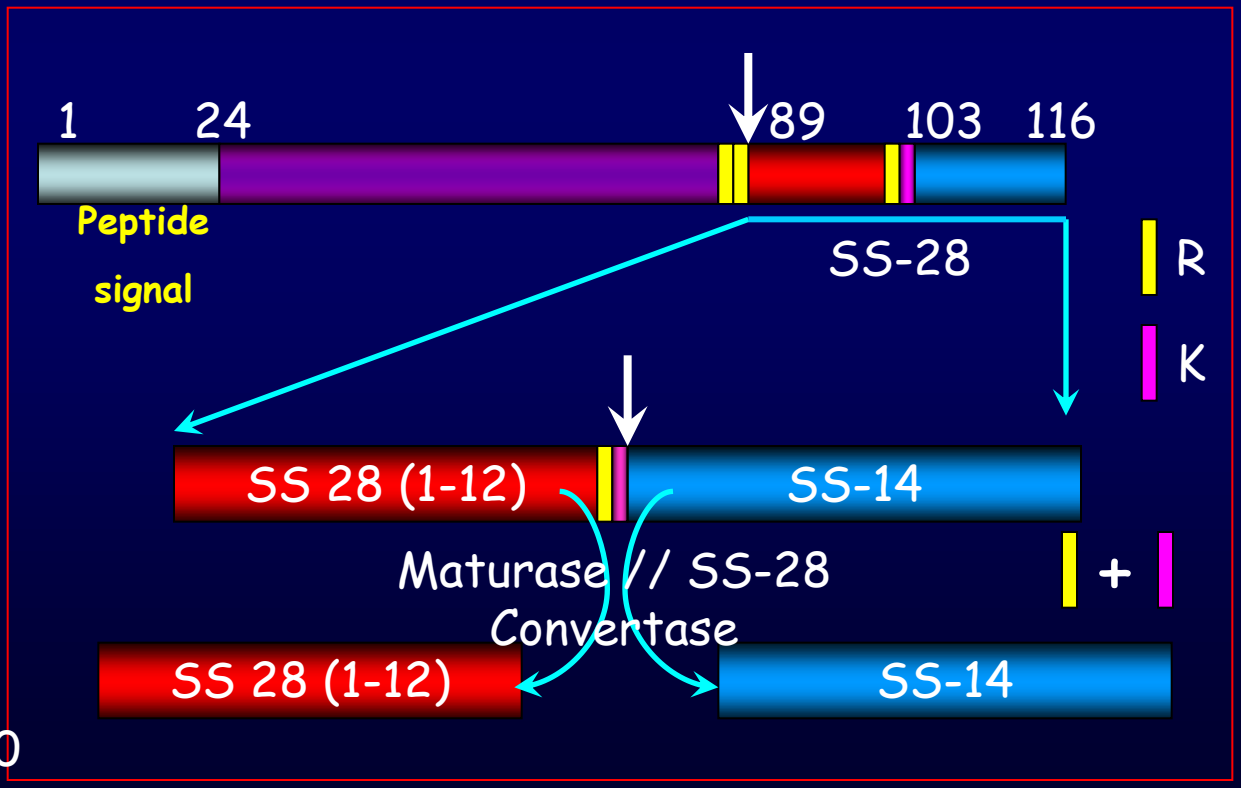
3- SS-14

Somatostatine

(NPV)

(5 s/types de R)





L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe de la croissance staturale

1- Les facteurs Hypothalamiques (GHRH, Ghréline, SS-14)

2- Le facteur Antéhypophysaire : la GH

3- Le facteur Hépatique : l'IGF1

4- Régulation de l'axe de la croissance staturale (Régulation de la libération de la GH)

5- Mécanisme moléculaire d'action de la GH

6- IGF1 endocrine / paracrine / autocrine

7- Autres fonctions de la Somatostatine 14 (SS-14)

Axe de la croissance staturale (5)

Antéhypophyse

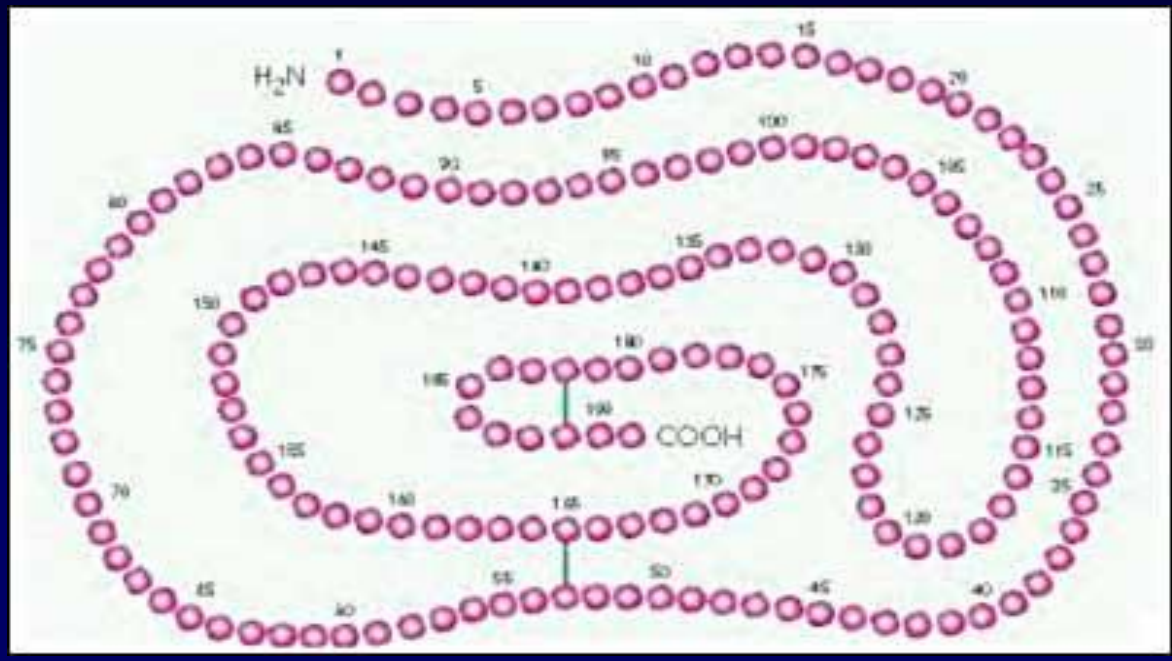
4- GH

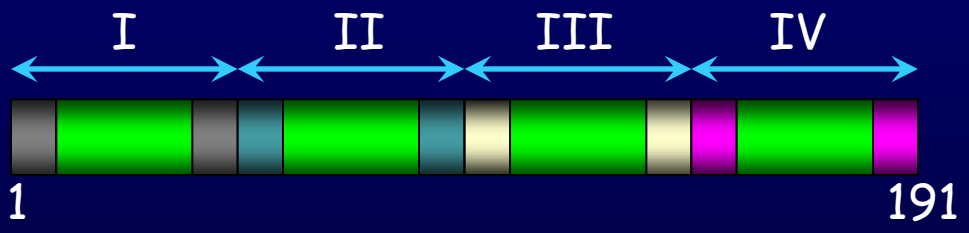
Growth Hormone

Cellules Somatotrophes (40-50% des cellules antéhypophysaires)

STH

Hormone Somatotrope





191 AA / 2 ponts SS / Spécificité d'espèce / TRT / Creutzfeld Jacob

Homologie interne / 4 domaines homologues (I, II, III, IV)

2 duplications successives à partir d'un gène ancestral

Axe de la croissance staturale (6)

Antéhypophyse

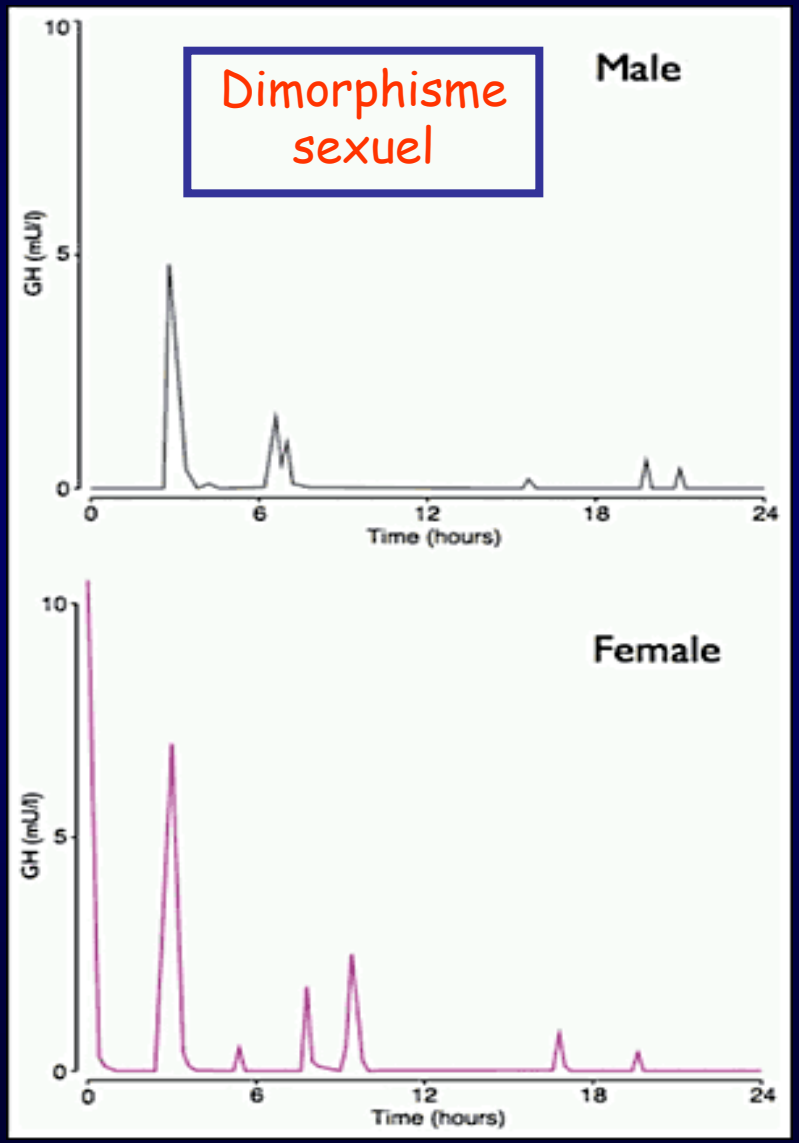
GH
Growth Hormone

Hormone Somatotrope
STH

Libération pulsatile

Rythme circadien

Repas / Éveil – Sommeil



L. Griene / Février 2020

Axe de la croissance staturale (7)

Antéhypophyse

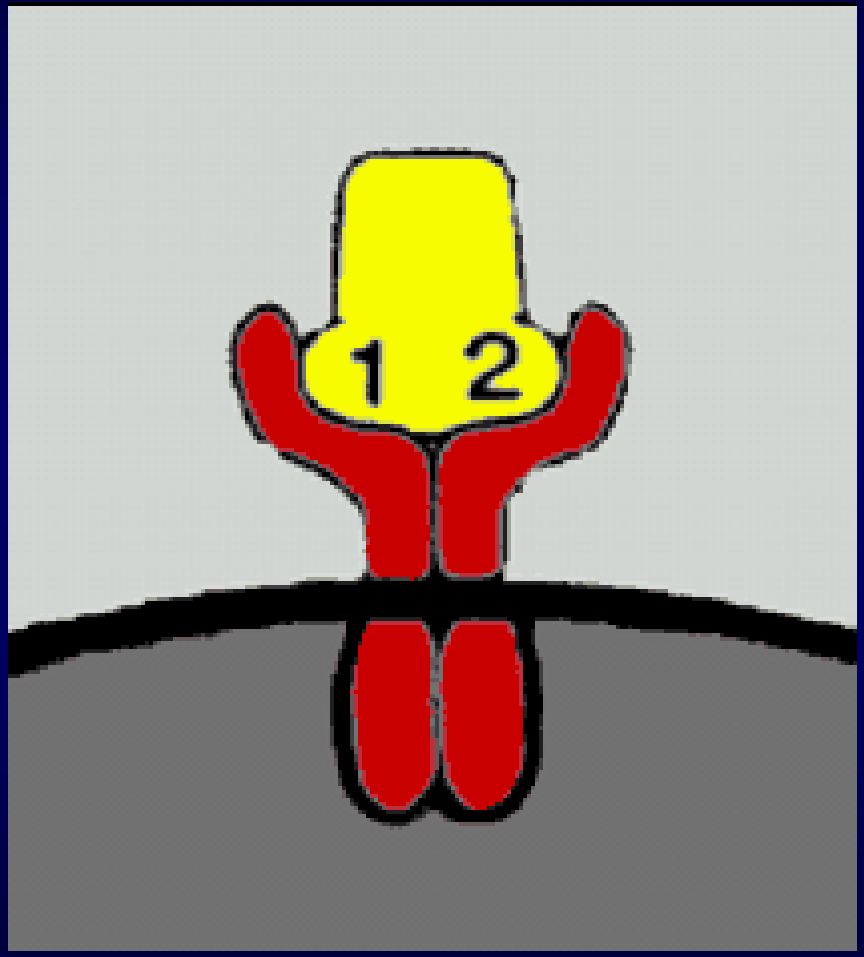
GH
Growth Hormone

Hormone Somatotrope
STH

GH plasmatique
Libre (minoritaire); ½ vie = 30 mn

Liée à la GHBP (majoritaire)

GHBP = ½ N terminale de GH-R
Domaine extracellulaire de GH-R
½ vie GH liée = 10-12 h



L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe de la croissance staturale

1- Les facteurs Hypothalamiques (GHRH, Ghréline, SS-14)

2- Le facteur Antéhypophysaire : la GH

3- Le facteur Hépatique : l'IGF1

4- Régulation de l'axe de la croissance staturale (Régulation de la libération de la GH)

5- Mécanisme moléculaire d'action de la GH

6- IGF1 endocrine / paracrine / autocrine

7- Autres fonctions de la Somatostatine 14 (SS-14)

Axe de la croissance staturale (8)

Foie

5- IGF 1

Insulin like Growth Factor 1

Somatomédine C

Protéine de 70 AA

IGF 1-R

Hétérotétramère

Activité Tyrosine Kinase

IGF 1 Plasmatique

Forme libre : < 10%

$\frac{1}{2}$ vie = 30 mn

Forme liée : > 90%

$\frac{1}{2}$ vie = 12 – 18h

Protéines plasmatiques de liaison

$IGFBP_s$ 1-6

$IGFBP_3$ (75%)

GH dépendante

L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe de la croissance staturale

1- Les facteurs Hypothalamiques (GHRH, Ghréline, SS-14)

2- Le facteur Antéhypophysaire : la GH

3- Le facteur Hépatique : l'IGF1

4- Régulation de l'axe de la croissance staturale (Régulation de la libération de la GH)

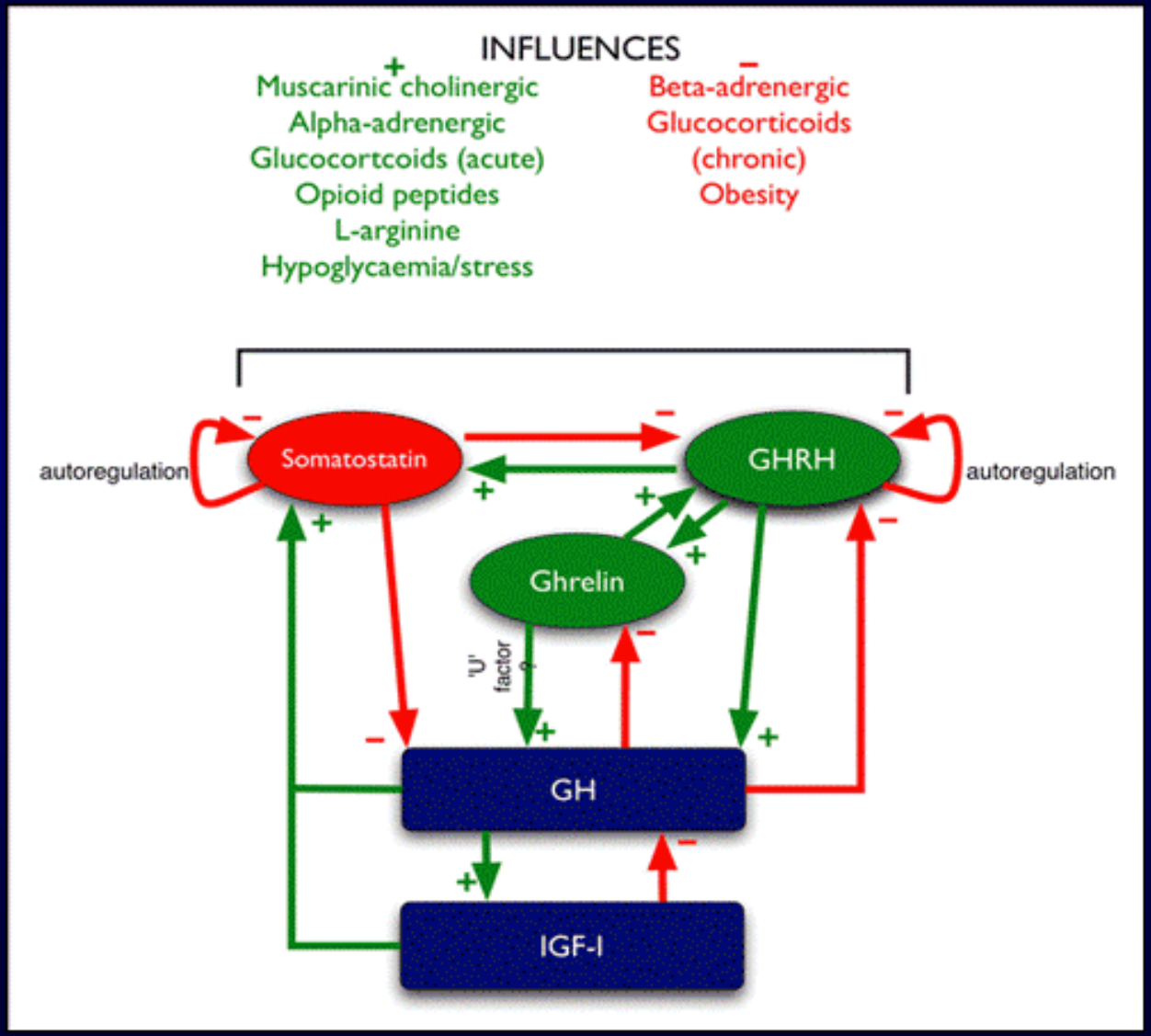
5- Mécanisme moléculaire d'action de la GH

6- IGF1 endocrine / paracrine / autocrine

7- Autres fonctions de la Somatostatine 14 (SS-14)

Axe de la croissance staturale (9)

Régulation



Axe de la croissance staturale (10)

Régulation

Effecteurs (+)

Jeûne
Hypoglycémie
Repas riche en protéines

Sommeil
(1h après son début)

Exercice physique

Stress
Cortisol (en aigu)

H. Thyroïdiennes

Acétylcholine (-)

GABA (-)

VIP (-)

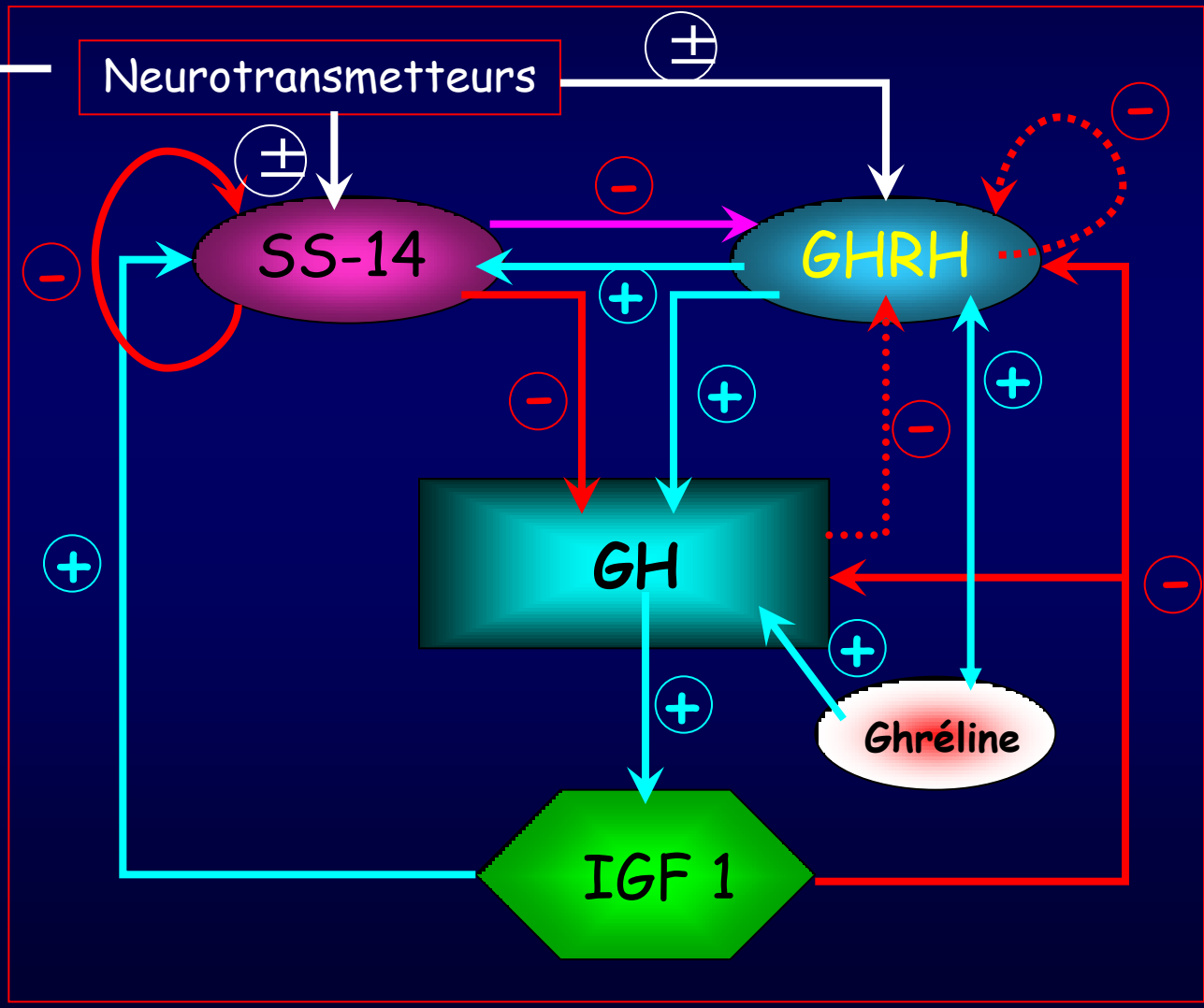
Bombésine (14 AA; (-)

Dopamine (+)

Noradrénaline (+)

Glutamate (+)

Galanine (29 AA) (+)



Etude de l'axe de la croissance staturale

1- Les facteurs Hypothalamiques (GHRH, Ghréline, SS-14)

2- Le facteur Antéhypophysaire : la GH

3- Le facteur Hépatique : l'IGF1

4- Régulation de l'axe de la croissance staturale (Régulation de la libération de la GH)

5- Mécanisme moléculaire d'action de la GH

6- IGF1 endocrine / paracrine / autocrine

7- Autres fonctions de la Somatostatine 14 (SS-14)

Axe de la croissance staturale (11)

Liaison GH – GHR

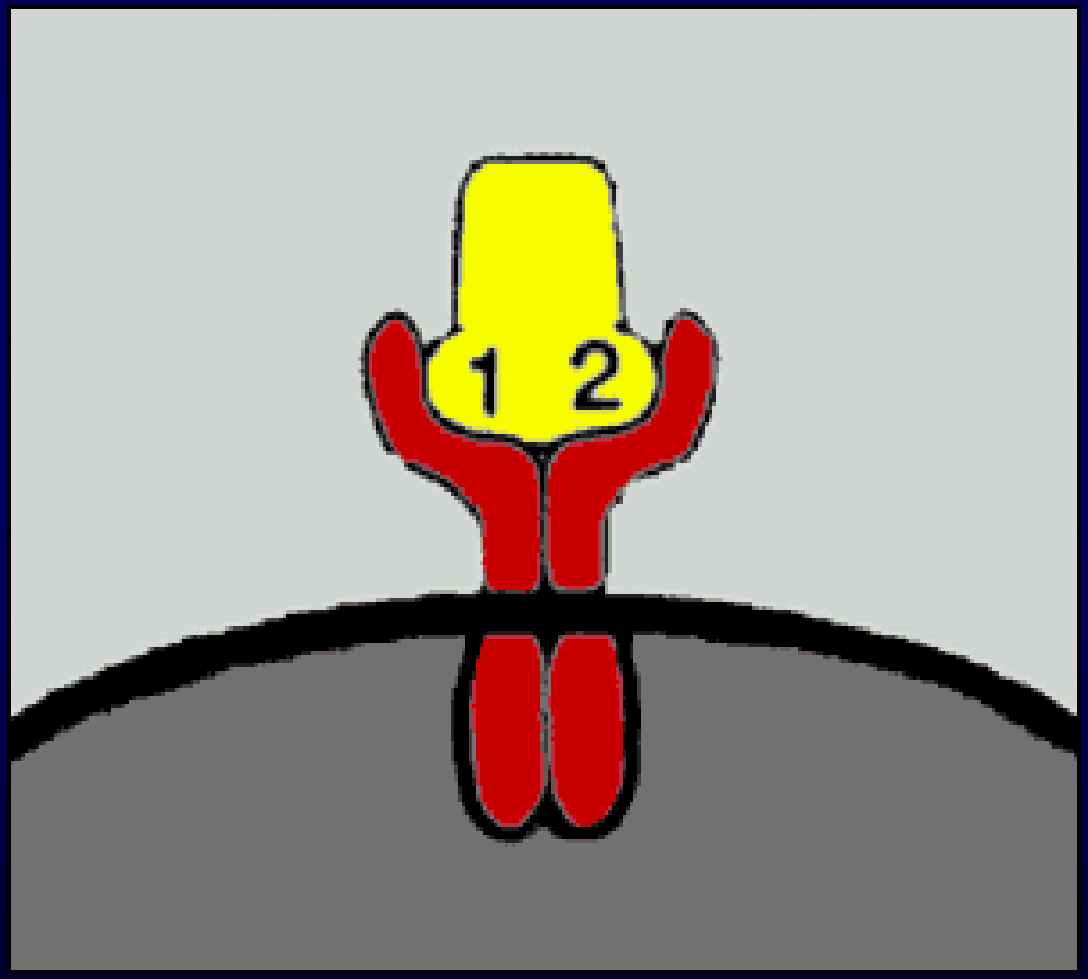
1 molécule GH

2 sites de liaison avec 2 molécules GH-R

Dimérisation

Activation de GH-R

Mécanisme moléculaire d' action de la GH



L. Griene / Février 2020

Axe de la croissance staturale (12)

Liaison GH – GHR

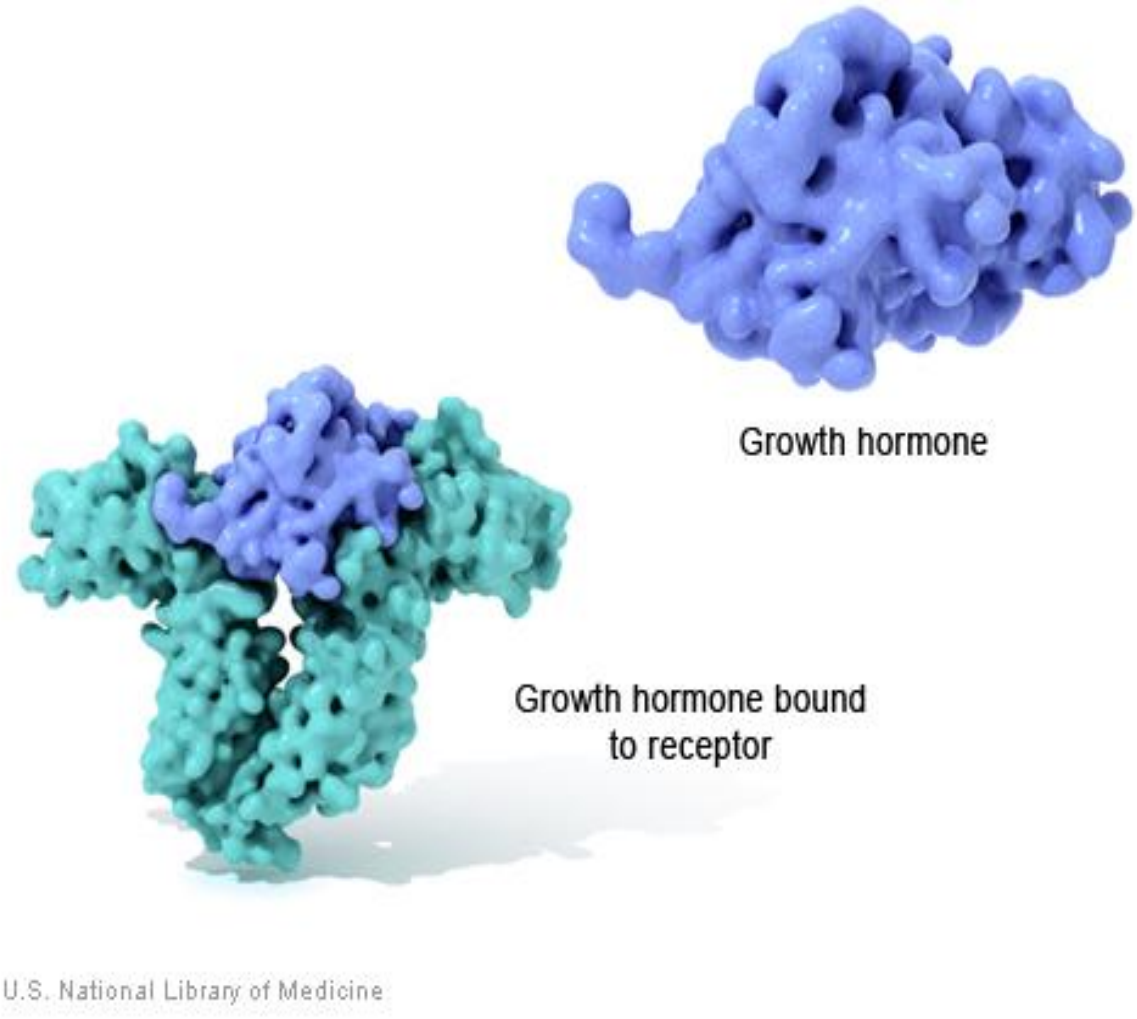
1 molécule GH

2 sites de liaison avec 2 molécules GH-R

Dimérisation

Activation de GH-R

Mécanisme moléculaire d' action de la GH



L. Griene / Février 2020

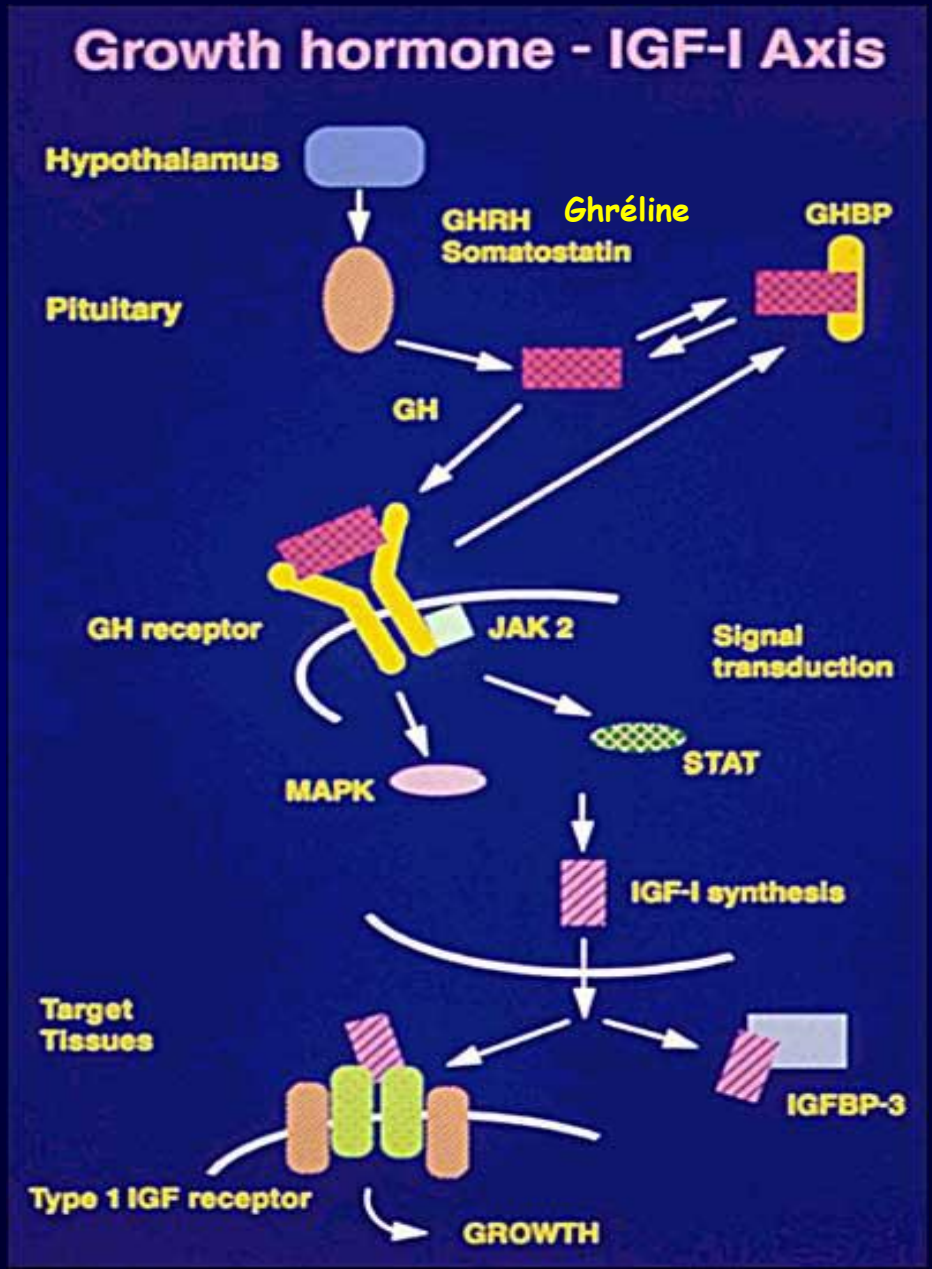
Axe de la croissance staturale (13)

Mécanisme moléculaire d' action de la GH

Activation de la voie de signalisation **JAK2 / STAT5**

JAK (*Janus kinase*)

STAT *Signal Transducer and Activator of Transcription*



L. Griene / Février 2020

Janus

Etude de l'axe de la croissance staturale

1- Les facteurs Hypothalamiques (GHRH, Ghréline, SS-14)

2- Le facteur Antéhypophysaire : la GH

3- Le facteur Hépatique : l'IGF1

4- Régulation de l'axe de la croissance staturale (Régulation de la libération de la GH)

5- Mécanisme moléculaire d'action de la GH

6- IGF1 endocrine / paracrine / autocrine

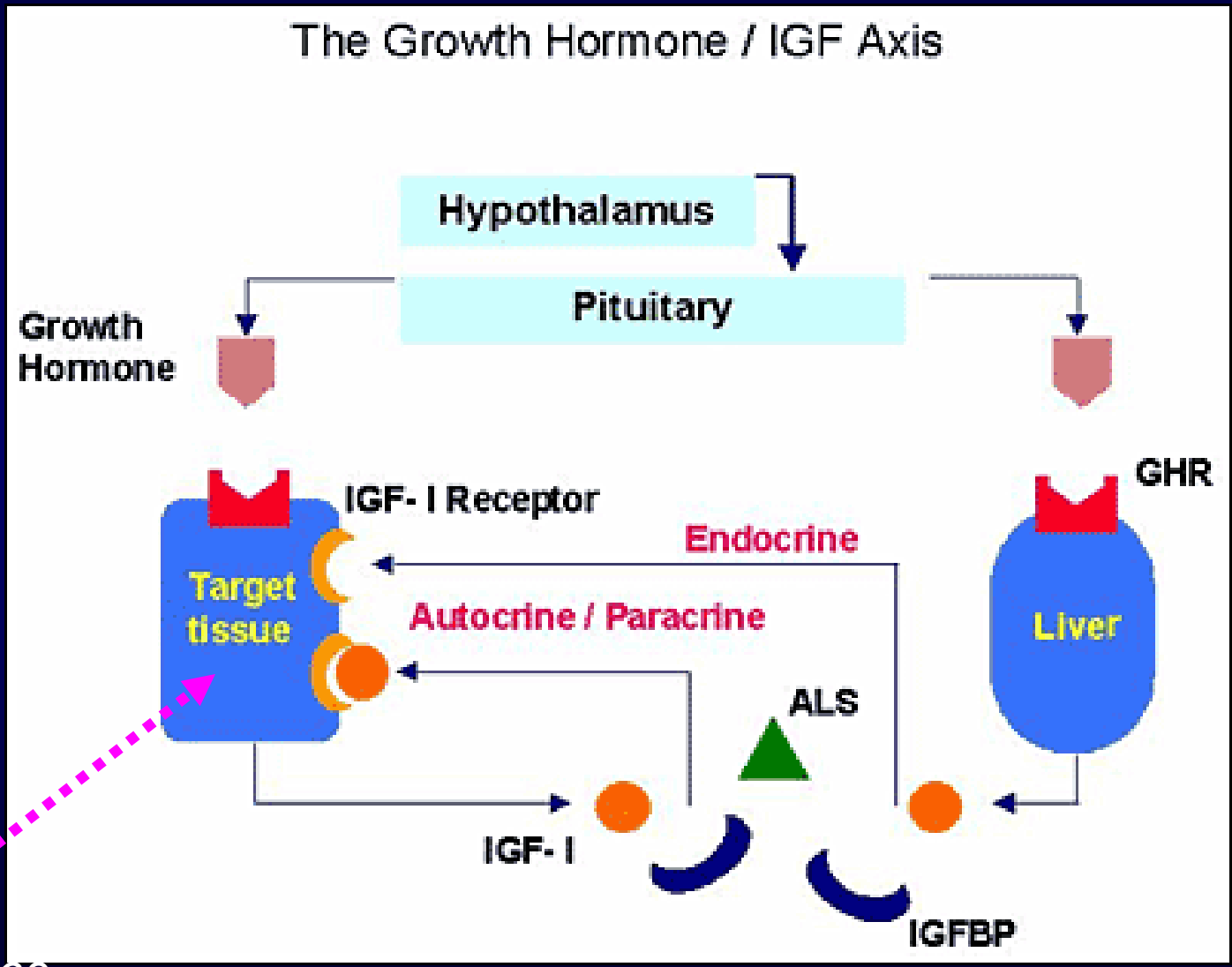
7- Autres fonctions de la Somatostatine 14 (SS-14)

IGF1 / Particularités (15)

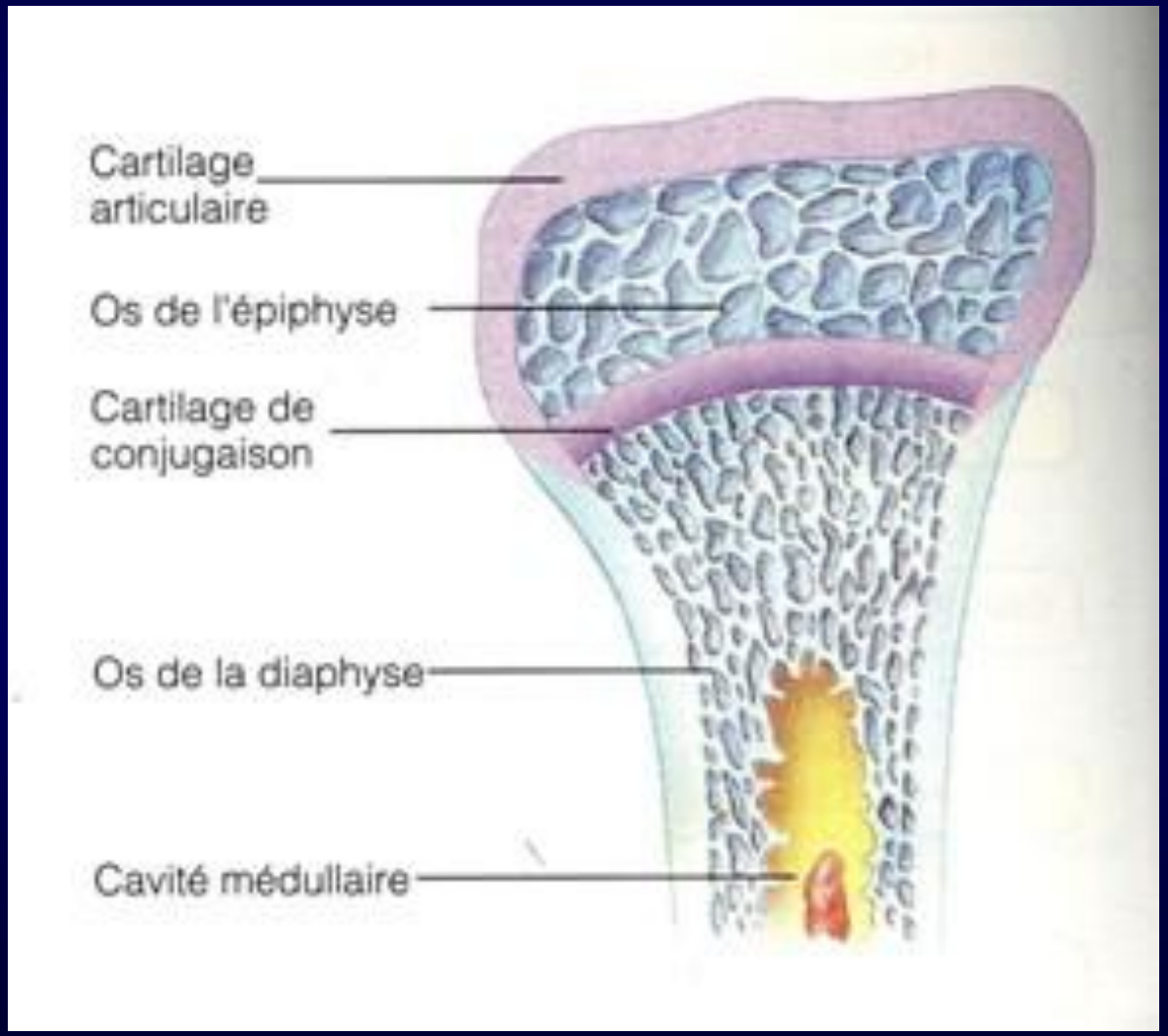
IGF 1
Origines
tissulaires

Actions
Endocrines
Paracrines
Autocrines

Cartilage de Conjugaison
Chondrocytes



IGF1
Chondrogenèse et Ostéogenèse / (14)



Etude de l'axe de la croissance staturale

1- Les facteurs Hypothalamiques (GHRH, Ghréline, SS-14)

2- Le facteur Antéhypophysaire : la GH

3- Le facteur Hépatique : l'IGF1

4- Régulation de l'axe de la croissance staturale (Régulation de la libération de la GH)

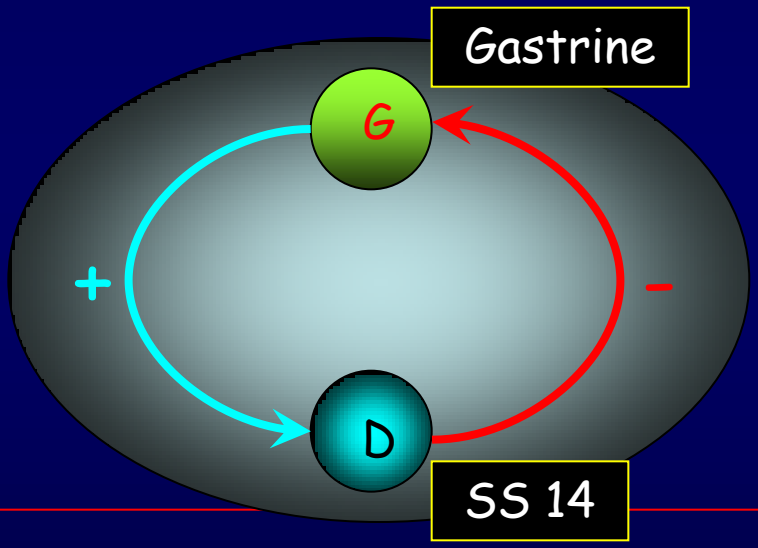
5- Mécanisme moléculaire d'action de la GH

6- IGF1 endocrine / paracrine / autocrine

7- Autres fonctions de la Somatostatine 14 (SS-14)

SS 14 et Tractus Digestif (16)

Estomac

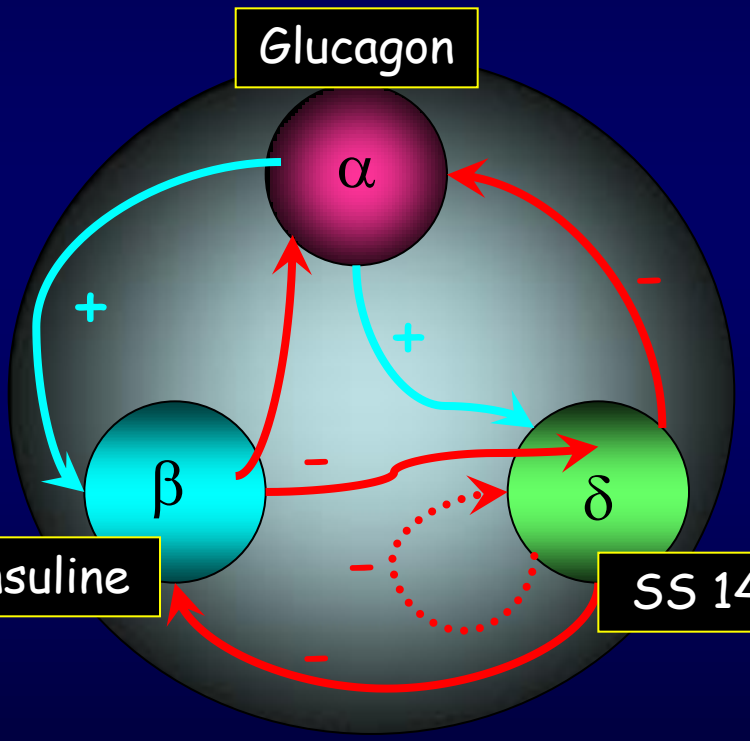


Intestin

SS 14 inhibe

CCK, VIP, Sécrétine…

Pancréas



Cellules α, β, δ des îlots de Langerhans

Etude de l'axe de la Prolactine

1- Les facteurs hypothalamiques
(Dopamine, SS-14, GAP et TRH)

2- Le facteur antéhypophysaire
la Prolactine (PRL)

3- Actions physiologiques de la Prolactine

4- Régulation de la libération de la PRL

L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe de la Prolactine

1- Les facteurs hypothalamiques
(Dopamine, SS-14, GAP et TRH)

2- Le facteur antéhypophysaire
la Prolactine (PRL)

3- Actions physiologiques de la Prolactine

4- Régulation de la libération de la PRL

L. Griene / Février 2020

Axe de la Prolactine (1)

Hypothalamus

Effecteurs (-)
1- Dopamine
2- SS 14
3- GAP

Effecteur (+)
4- TRH

Effet globalement inhibiteur de l' hypothalamus sur l' axe de la PRL

L. Griene / Février 2020

Axe de la Prolactine (2)

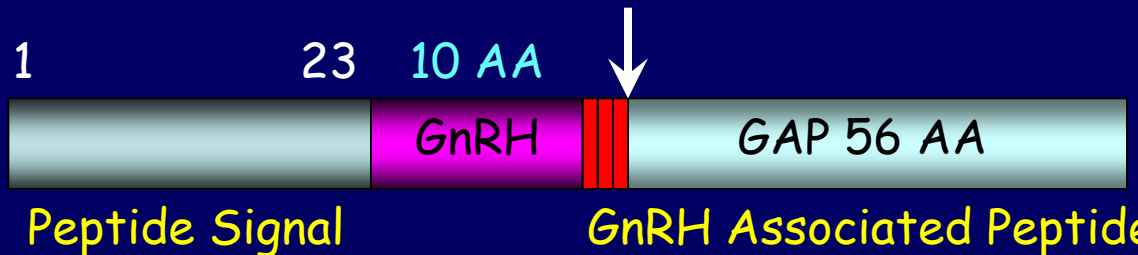
Hypothalamus

Effecteurs (-)

1- Dopamine

2- SS 14

3- GAP



PréProGnRH = PréProGonadolibérine

L. Griene / Février 2020

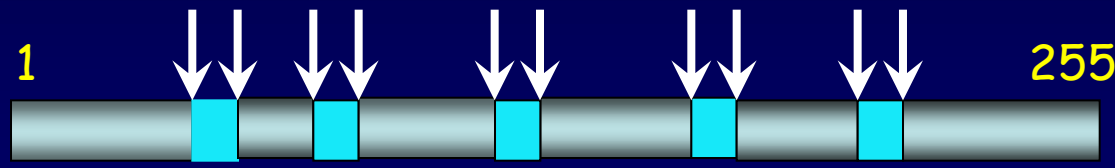
Axe de la Prolactine (3)

Hypothalamus

Effecteur (+)

4- TRH
Thyrotropin
Releasing Hormone
Thyrolibérine

Tripeptide



PréProTRH = PréProThyrolibérine

Mécanisme d' Amplification

5 copies de TRH/Molécule de Précurseur

L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe de la Prolactine

1- Les facteurs hypothalamiques
(Dopamine, SS-14, GAP et TRH)

2- Le facteur antéhypophysaire
la Prolactine (PRL)

3- Actions physiologiques de la Prolactine

4- Régulation de la libération de la PRL

L. Griene / Février 2020

Axe de la Prolactine (4)

Antéhypophyse

5- Prolactine ou PRL

Cellules lactotrophes

(20-25% des cellules antéhypophysaires)

199 AA

3 ponts SS

Homologie interne (4 domaines)

Homologie avec la GH (48%)

2 duplications successives

à partir d' un gène ancestral commun

Autres origines tissulaires

Cerveau, utérus, placenta, sein, lymphocytes

L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe de la Prolactine

1- Les facteurs hypothalamiques
(Dopamine, SS-14, GAP et TRH)

2- Le facteur antéhypophysaire
la Prolactine (PRL)

3- Actions physiologiques de la Prolactine

4- Régulation de la libération de la PRL

L. Griene / Février 2020

Axe de la Prolactine (5)

Tissus cibles

Glande mammaire

Croissance
(PRL + GH + Cortisol + E_2 + P_4)

Différenciation

Lactogénèse
(PRL + Cortisol + Insuline + T_3)

Galactopoïèse (PRL + Cortisol)

Au niveau du sein
2 types de PRL-R (R1 et R2)

R1 et R2
Homologie structurale du domaine extracellulaire

Homologie structurale
PRL-R2 et GH-R

Impliqués dans des
fonctions différentes
R1 : Courts / 291 AA
R2 : Longs / 598 AA

Comportement sexuel et maternel

Système immunitaire
(IgA du lait maternel)

Foie
Rôle trophique et mitotique

Etude de l'axe de la Prolactine

1- Les facteurs hypothalamiques
(Dopamine, SS-14, GAP et TRH)

2- Le facteur antéhypophysaire
la Prolactine (PRL)

3- Actions physiologiques de la Prolactine

4- Régulation de la libération de la PRL

L. Griene / Février 2020

Axe de la Prolactine (6)

Régulation

Effecteurs (+)

Stimulation
du mamelon
Allaitement
Rapports sexuels

Exercice physique

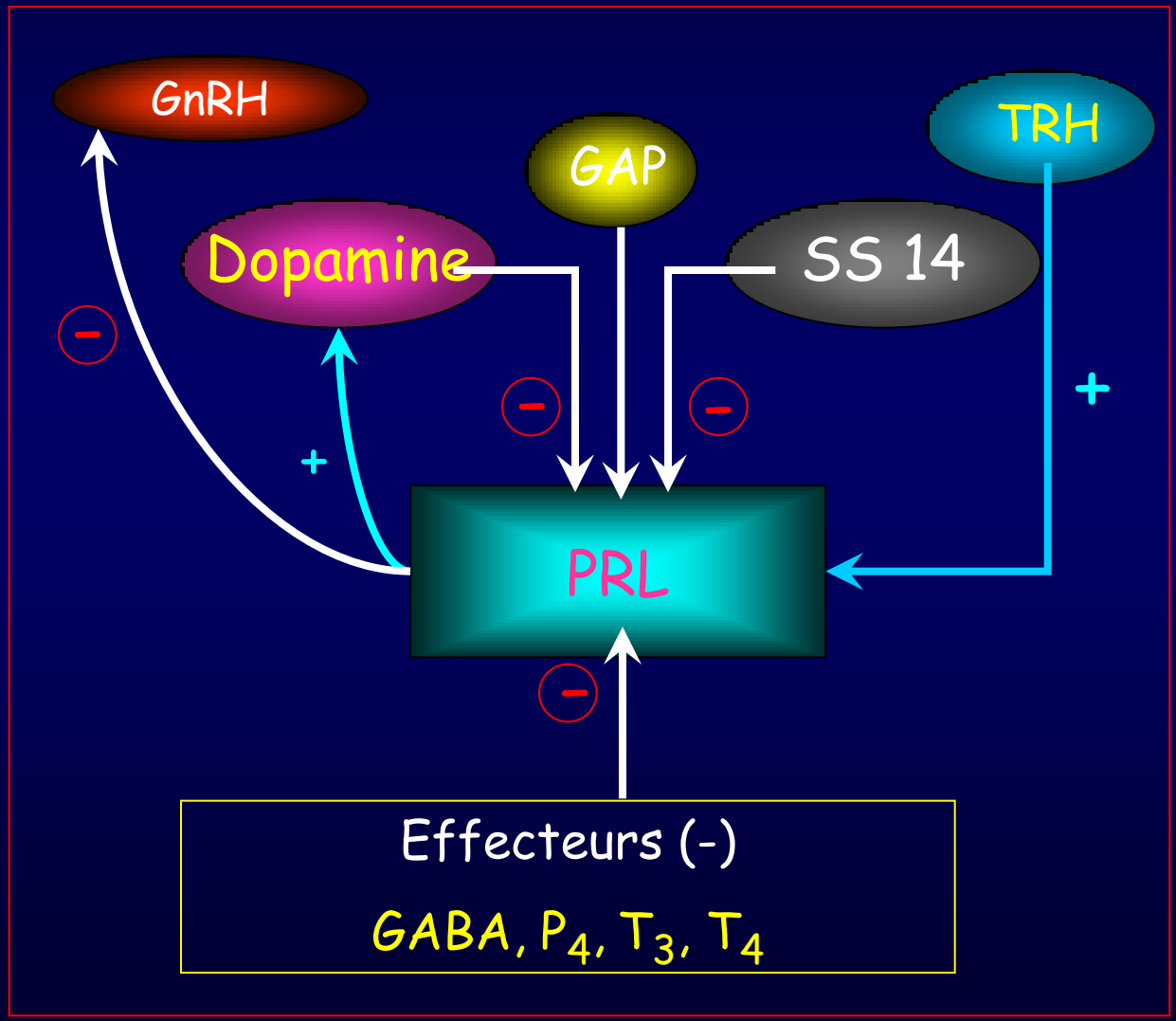
Stress

Froid

Hypoglycémie

E_2
Ocytocine

Ag II
Sérotonine
VIP
Bombésine



LES TRAITEMENTS HYPERPROLACTINÉMIANTS

- **Neuroleptiques**
  - Phénothiazines +++
  - Butyrophénones +++
  - Thioxanthènes +++
  - Benzamides +++
  - Véralipride +++
  - Rispéridone +++
  - Loxapine +
  - Clozapine 0
  - Aripiprazole 0
  - Olanzapine +
  - Pimozide +
- **Anti-vomitifs**
  - Alizapride +++
  - Métoclopramide +++
  - Dompéridone +++
  - Métopimazine +++
- **Anti-dépresseurs**
  - Tricycliques +
  - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la serotonine +/-
- **Autres**
  - antihistaminiques H2, verapamil, méthyl dopa, réserpine, morphine, méthadone, estrogènes à fortes doses

Etude de l' axe de la corticosurrénale

1- Les facteurs Hypothalamiques
le CRH et l' ADH

2- Les facteurs Antéhypophysaires
l' ACTH et les autres peptides associés
POMC : Concept de Polyprotéine

3- Le facteur cortico-surrénalien
le Cortisol

4- Régulation de l' axe de la corticosurrénale

L. Griene / Février 2020

Etude de l' axe de la corticosurrénale

1- Les facteurs Hypothalamiques
le CRH et l' ADH

2- Les facteurs Antéhypophysaires
l' ACTH et les autres peptides associés
POMC : Notion de polyprotéine

3- Le facteur cortico-surrénalien
le Cortisol

4- Régulation de l' axe de la corticosurrénale

L. Griene / Février 2020

Axe Hypothalamo-Hypophyso-Corticosurrénalien (1)

Les 03 Éléments de l' Axe

Hypothalamus

1- CRH
Corticotropin Releasing Hormone
Corticolibérine

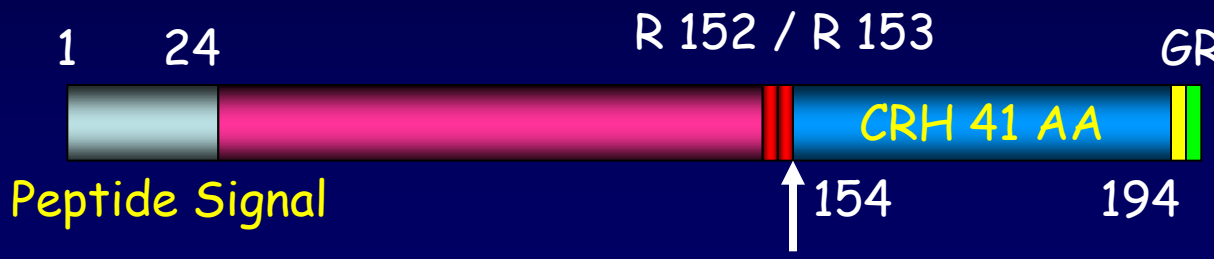
2- ADH

Antéhypophyse

3- ACTH
Cellules corticotrophes
(15 - 20%)

Corticosurrénale

4- Cortisol



PréProCRH = PréProCorticolibérine

ACTH = AdrenoCorticoTropin Hormone

Corticostimuline : Peptide de 39 AA

Cortisol / Glucocorticoïde / Stéroïde

Etude de l' axe de la corticosurrénale

1- Les facteurs Hypothalamiques
le CRH et l' ADH

2- Les facteurs Antéhypophysaires
l' ACTH et les autres peptides associés
POMC : Notion de polyprotéine

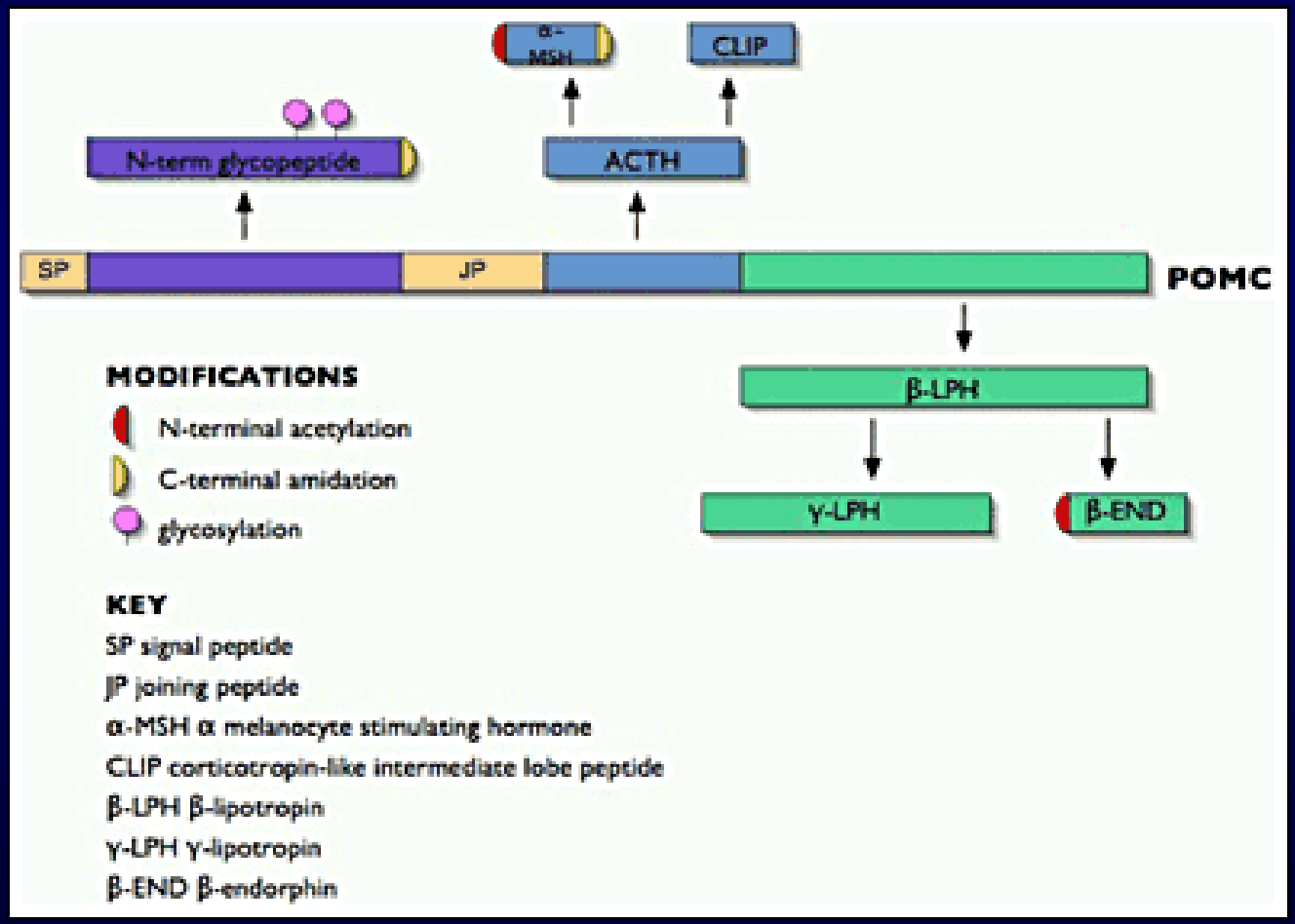
3- Le facteur cortico-surrénalien
le Cortisol

4- Régulation de l' axe de la corticosurrénale

L. Griene / Février 2020

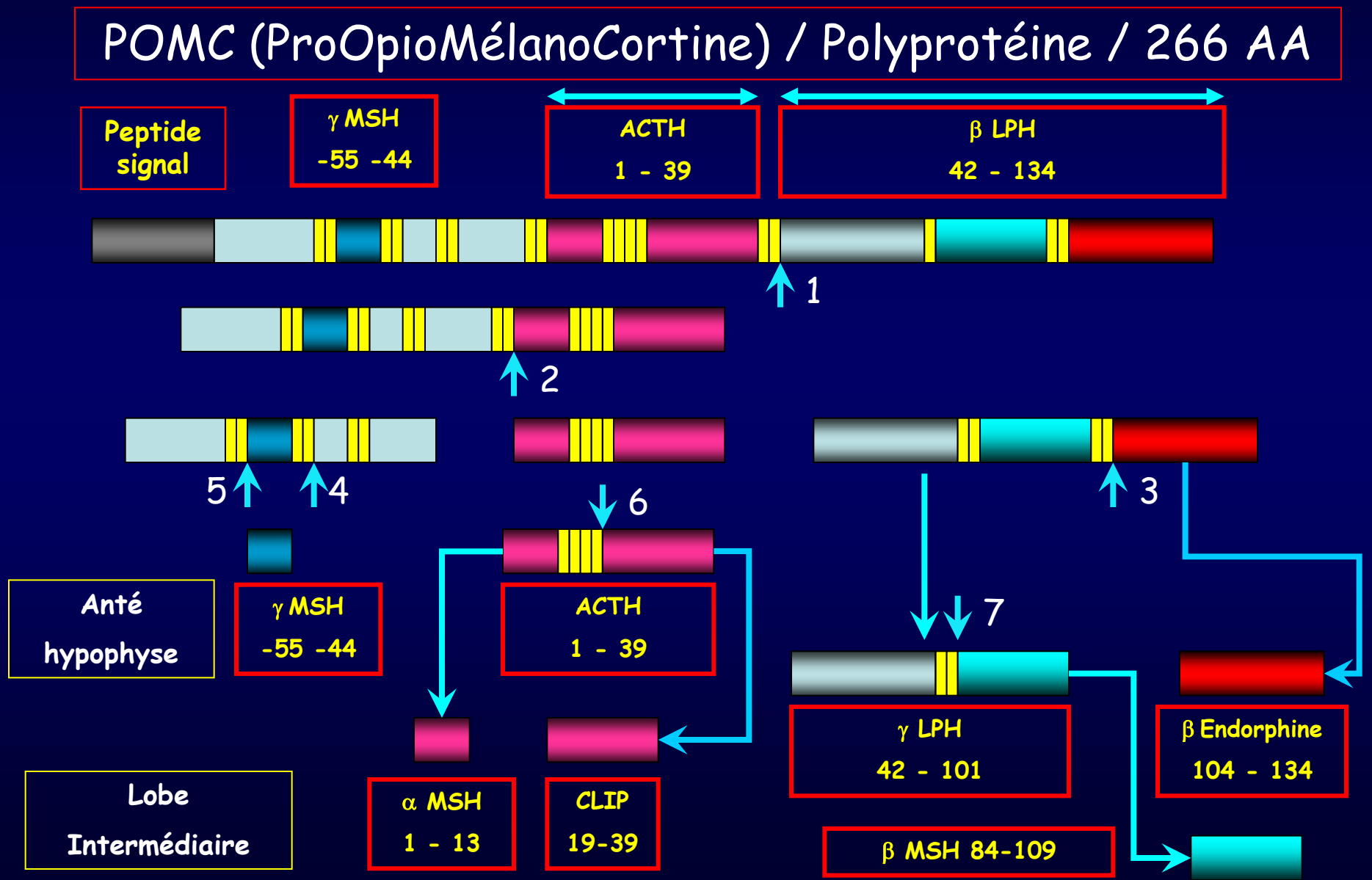
Axe Hypothalamo-Hypophyso-Corticosurrénalien (2)

ACTH /AdrenoCorticoTropin Hormone
Corticostimuline

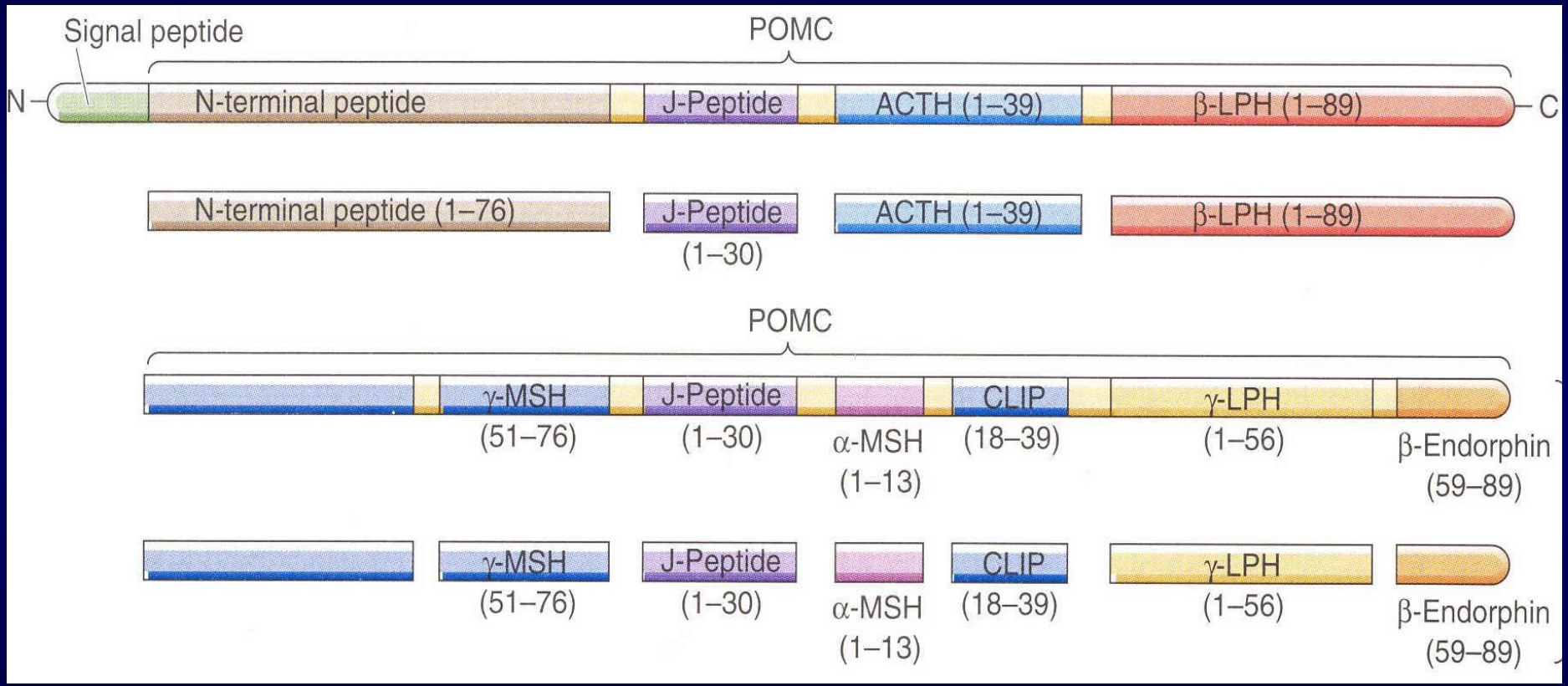


L. Griene / Février 2020

Axe Hypothalamo-Hypophyso-Corticosurrénalien (3)



Mécanisme de biosynthèse de l' ACTH (5)



L. Griene / Février 2020

Etude de l' axe de la corticosurrénale

1- Les facteurs Hypothalamiques
le CRH et l' ADH

2- Les facteurs Antéhypophysaires
l' ACTH et les autres peptides associés
POMC : Notion de polyprotéine

3- Le facteur cortico-surrénalien
le Cortisol

4- Régulation de l' axe de la corticosurrénale

L. Griene / Février 2020

Axe Hypothalamo-Hypophyso-Corticosurrénalien (6)

Régulation

Jeûne
Hypoglycémie

Peptides opioïdes
(Enképhalines)

Stress

Noradrénaline (-)

GABA (-)

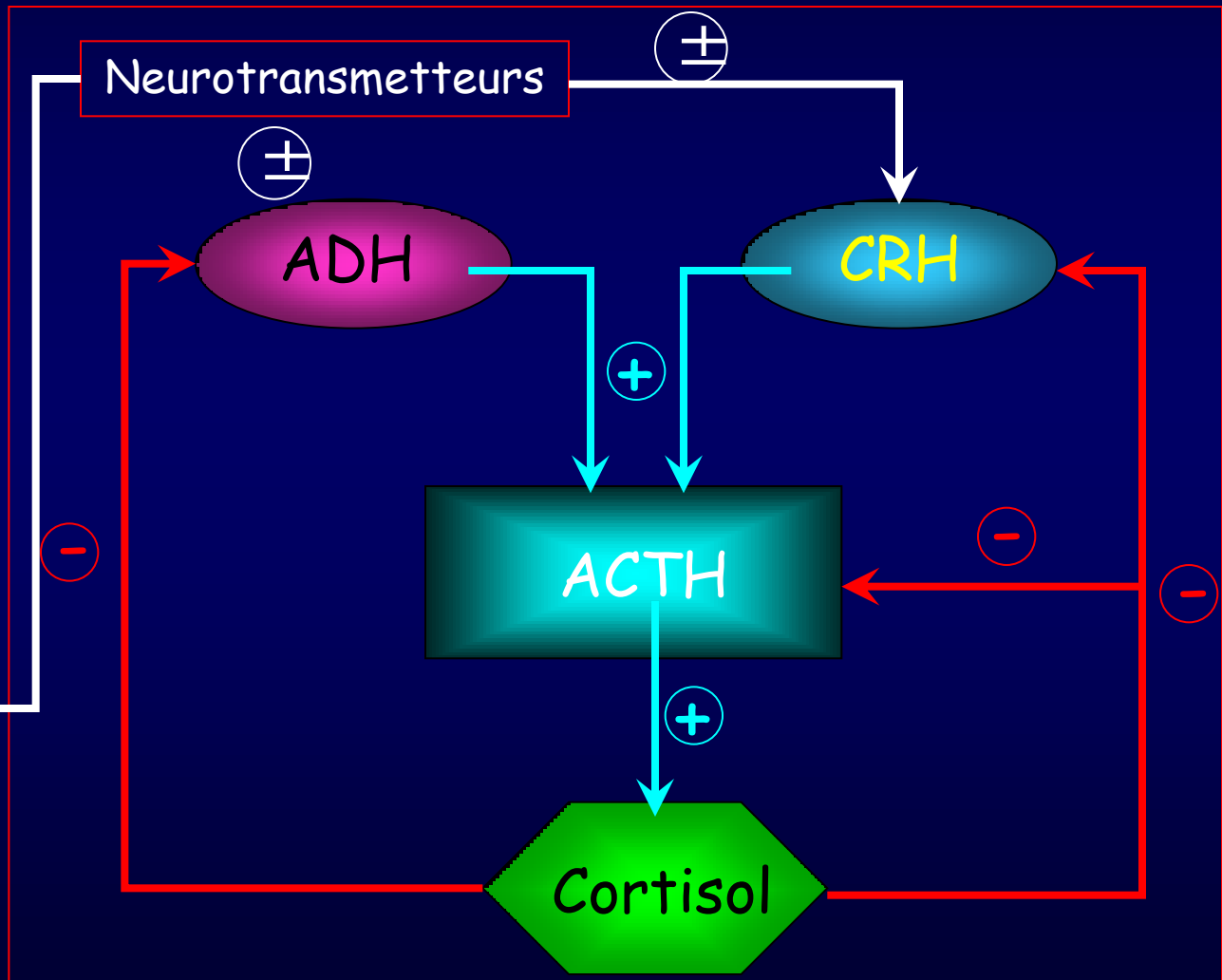
Dopamine (-)

Corticostatine (34 AA) (-)

TGF β (-)

Acétylcholine (+)

Sérotonine (+)



L. Griene / Février 2020

Etude de l' axe de la Thyroïde

1- Les facteurs Hypothalamiques
TRH et SS-14

2- Le facteur Antéhypophysaire
la TSH

3- Les facteurs thyroïdiens
T3 et T4

4- Régulation de l' axe de la Thyroïde

L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe de la Thyroïde

1- Les facteurs Hypothalamiques
TRH et SS-14

2- Le facteur Antéhypophysaire
la TSH

3- les facteurs thyroïdiens
T3 et T4

4- Régulation de l'axe de la Thyroïde

L. Griene / Février 2020

Axe Hypothalamo-Hypophyso-Thyroïdien (1)

Les 03 éléments de l' Axe

Hypothalamus

1- TRH = Tripeptide
Thyrotropin
Releasing Hormone
Thyrolibérine

2- SS 14

Antéhypophyse

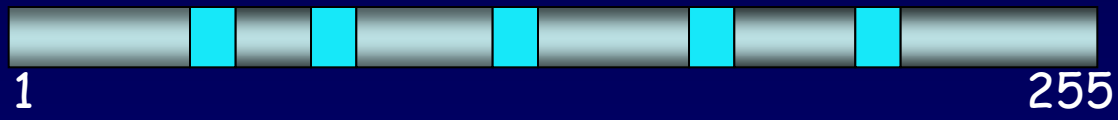
3- TSH
(Cellules thyrotrophes
= 10% cellules
antéhypophysaires)

Thyroïde

4- T_3 et T_4

Mécanisme d' Amplification

5 copies de TRH/Molécule de Précurseur



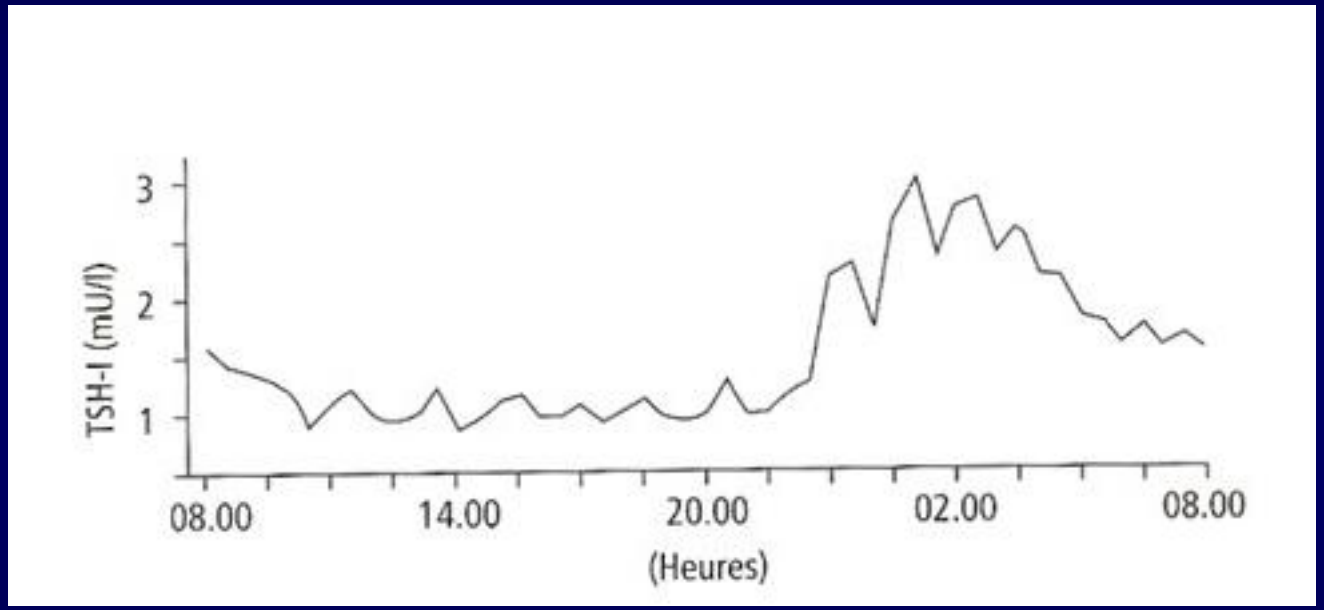
PréProTRH = PréProThyrolibérine

TSH
Thyroid Stimulating Hormone
Thyréostimuline
Glycoprotéine
Hétérodimère (αβ)

T3 (Triiodothyronine) et T4 (Thyroxine)
Dérivés d' Acides Aminés

L. Griene / Février 2020

Etude de l' axe de la Thyroïde



Rythme Circadien de la libération de la TSH

Etude de l' axe de la Thyroïde

1- Les facteurs Hypothalamiques
TRH et SS-14

2- Le facteur Antéhypophysaire
la TSH

3- les facteurs thyroïdiens
T3 et T4

4- Régulation de l' axe de la Thyroïde

L. Griene / Février 2020

Axe Hypothalamo-Hypophyso-Thyroïdien (2)

Régulation

Effecteurs (+)

Froid

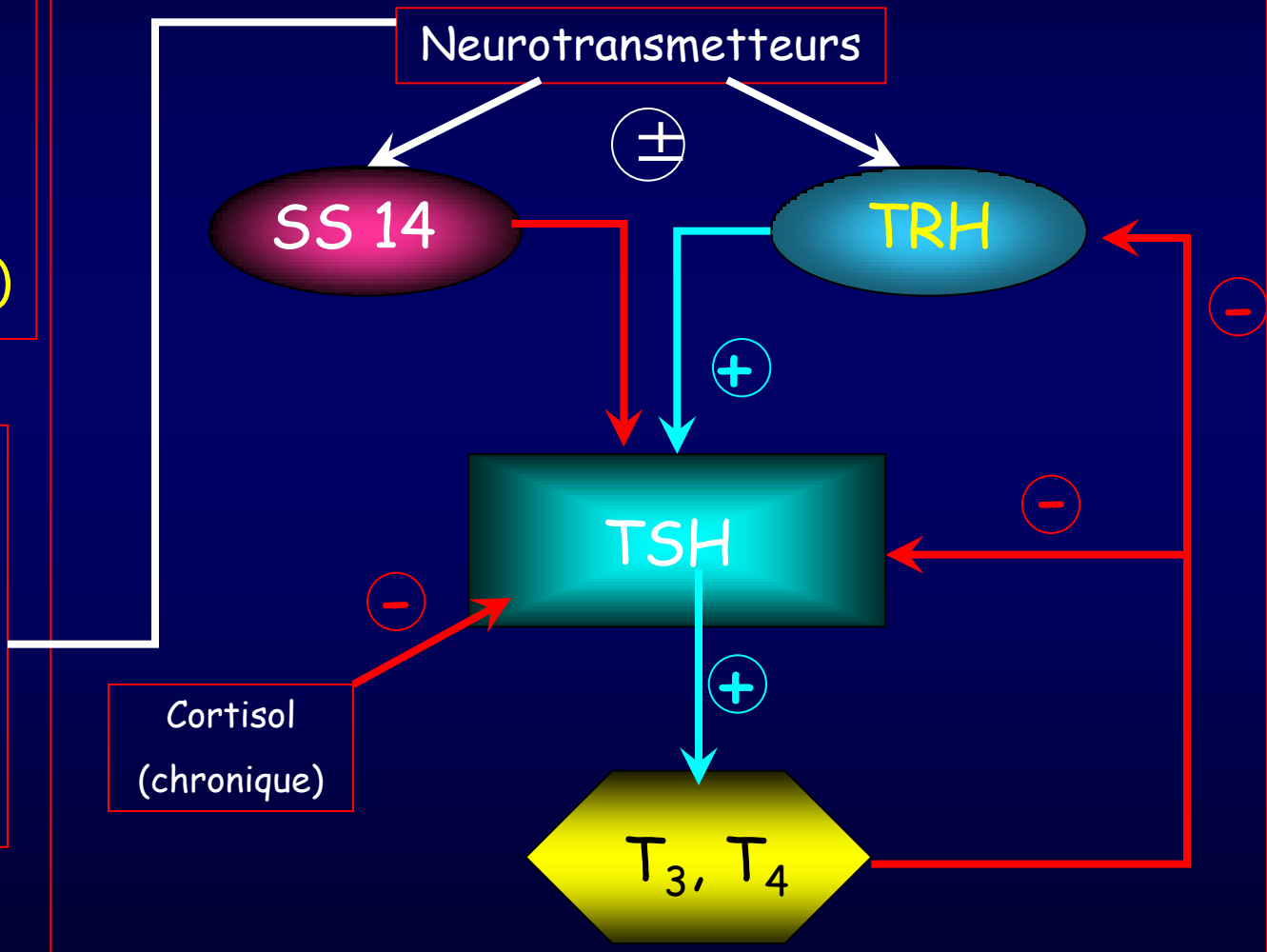
Stress / Cortisol (aigu)

GABA (-)

Dopamine (-)

Noradrénaline (+)

Sérotonine (+)



L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe des Gonades

1- Les facteurs Hypothalamiques
GnRH (LHRH) et GAP

2- Les facteurs Antéhypophysaires : FSH et LH

3- Concept de Spécificité Négative

3- Les facteurs Gonadiques
Ovaire : Oestradiol (E2) / Progestérone (P4)
Testicule : Testostérone

4- Régulation de l'axe Ovarien

5- Régulation de l'axe Testiculaire

L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe des Gonades

1- Les facteurs Hypothalamiques
GnRH (LHRH) et GAP

2- Les facteurs Antéhypophysaires : FSH et LH

3- Concept de Spécificité Négative

3- Les facteurs Gonadiques
Ovaire : Oestradiol (E2) / Progestérone (P4)
Testicule : Testostérone

4- Régulation de l'axe Ovarien

5- Régulation de l'axe Testiculaire

L. Griene / Février 2020

Axe Hypothalamo-Hypophyso-Gonadique (1)

Les 03 éléments de l' Axe

Hypothalamus

1- GnRH = LHRH
(1/2 vie = 2 - 4 mn)

Gonadotropin
Releasing Hormone
Gonadolibérine

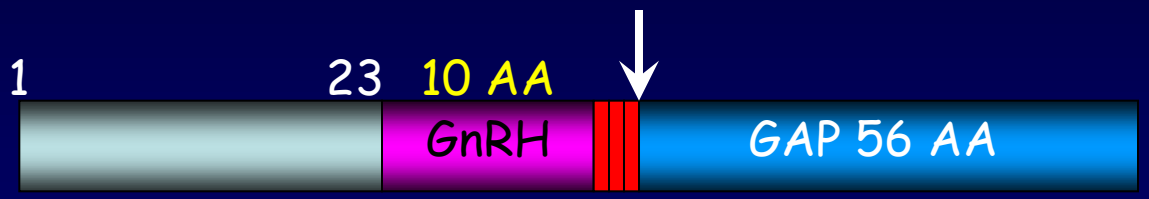
2- GAP

Antéhypophyse

3- FSH et LH
(cellules gonadotrophes
= 10-15 % cellules antéhypophysaires)

Gonades

4- Testicule *Testostérone*
4- Ovaire / E_2 / P_4



PréProGnRH = PréProGonadolibérine

FSH (1/2 vie = 45 mn)

Follicle Stimulating Hormone / Folliculostimuline

LH (1/2 vie = 3h 45 mn)

Luteinizing Hormone / Lutéïnostimuline

Glycoprotéines
Hétérodimères (αβ)

Testostérone / E2 / P4 = Stéroïdes

Etude de l'axe des Gonades

1- Les facteurs Hypothalamiques
GnRH (LHRH) et GAP

2- Les facteurs Antéhypophysaires : FSH et LH

3- Concept de Spécificité Négative

3- Les facteurs Gonadiques
Ovaire : Oestradiol (E2) / Progestérone (P4)
Testicule : Testostérone

4- Régulation de l'axe Ovarien

5- Régulation de l'axe Testiculaire

L. Griene / Février 2020

Structure de LH, FSH et TSH (2)

Antéhypophyse

TSH
LH
FSH

Placenta

HCG

Chaîne α
Différences de glycosylation

Glycoprotéines
Hétérodimères (αβ)

Structure / Hormones	chaîne α Nb AA	chaîne β Nb AA
TSH	89	112
LH	89	115
FSH	89	115
HCG	89	147

Toutes les sous unités α sont codées par 1 seul gène

4 gènes différents pour les 4 sous unités β

L. Griene / Février 2020

Etude de l'axe des Gonades

1- Les facteurs Hypothalamiques
GnRH (LHRH) et GAP

2- Les facteurs Antéhypophysaires : FSH et LH

3- Concept de Spécificité Négative

3- Les facteurs Gonadiques
Ovaire : Oestradiol (E2) / Progestérone (P4)
Testicule : Testostérone

4- Régulation de l'axe Ovarien

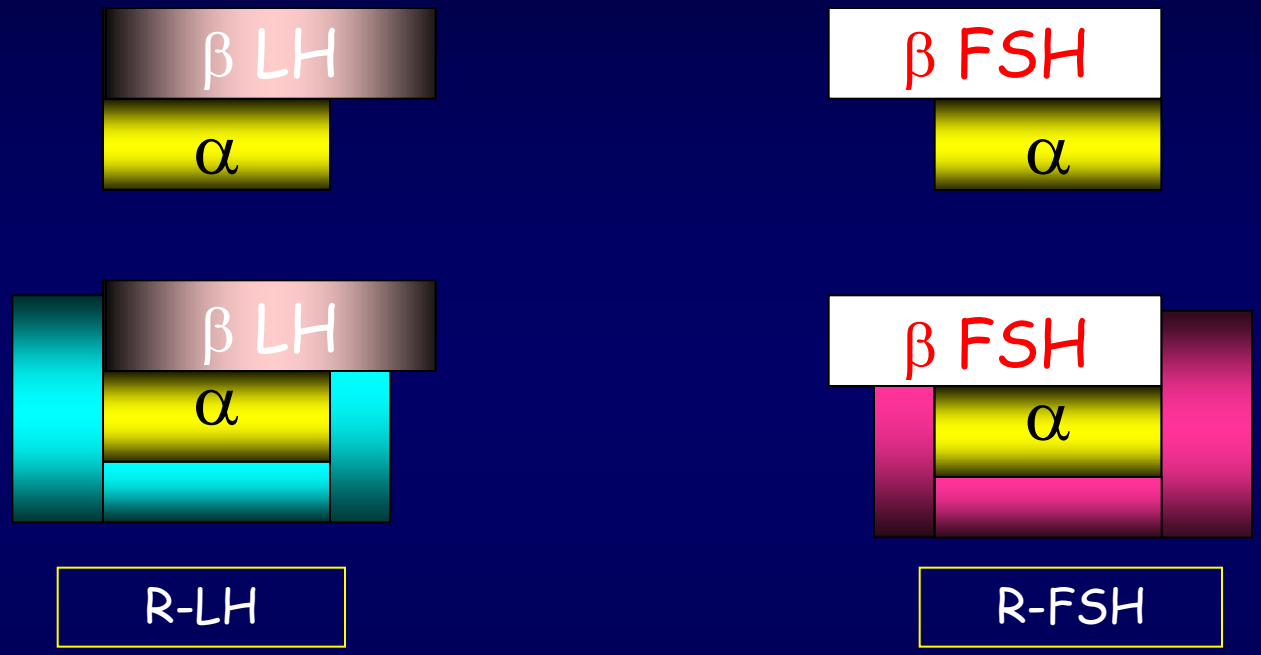
5- Régulation de l'axe Testiculaire

L. Griene / Février 2020

Modèle de Spécificité Négative (3)

Mode d'action de TSH / LH / FSH / HCG

La spécificité hormonale est portée par la chaîne β



La sous unité β LH permet à la sous unité α à laquelle elle est liée de reconnaître et de se lier à R-LH et non à R-FSH

La sous unité β FSH permet à la sous unité α à laquelle elle est liée de reconnaître et de se lier à R-FSH et non à R-LH

Etude de l'axe des Gonades

1- Les facteurs Hypothalamiques
GnRH (LHRH) et GAP

2- Les facteurs Antéhypophysaires : FSH et LH

3- Concept de Spécificité Négative

3- Les facteurs Gonadiques
Ovaire : Oestradiol (E2) / Progestérone (P4)
Testicule : Testostérone

4- Régulation de l'axe Ovarien

5- Régulation de l'axe Testiculaire

L. Griene / Février 2020

Axe Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien (4)

Régulation

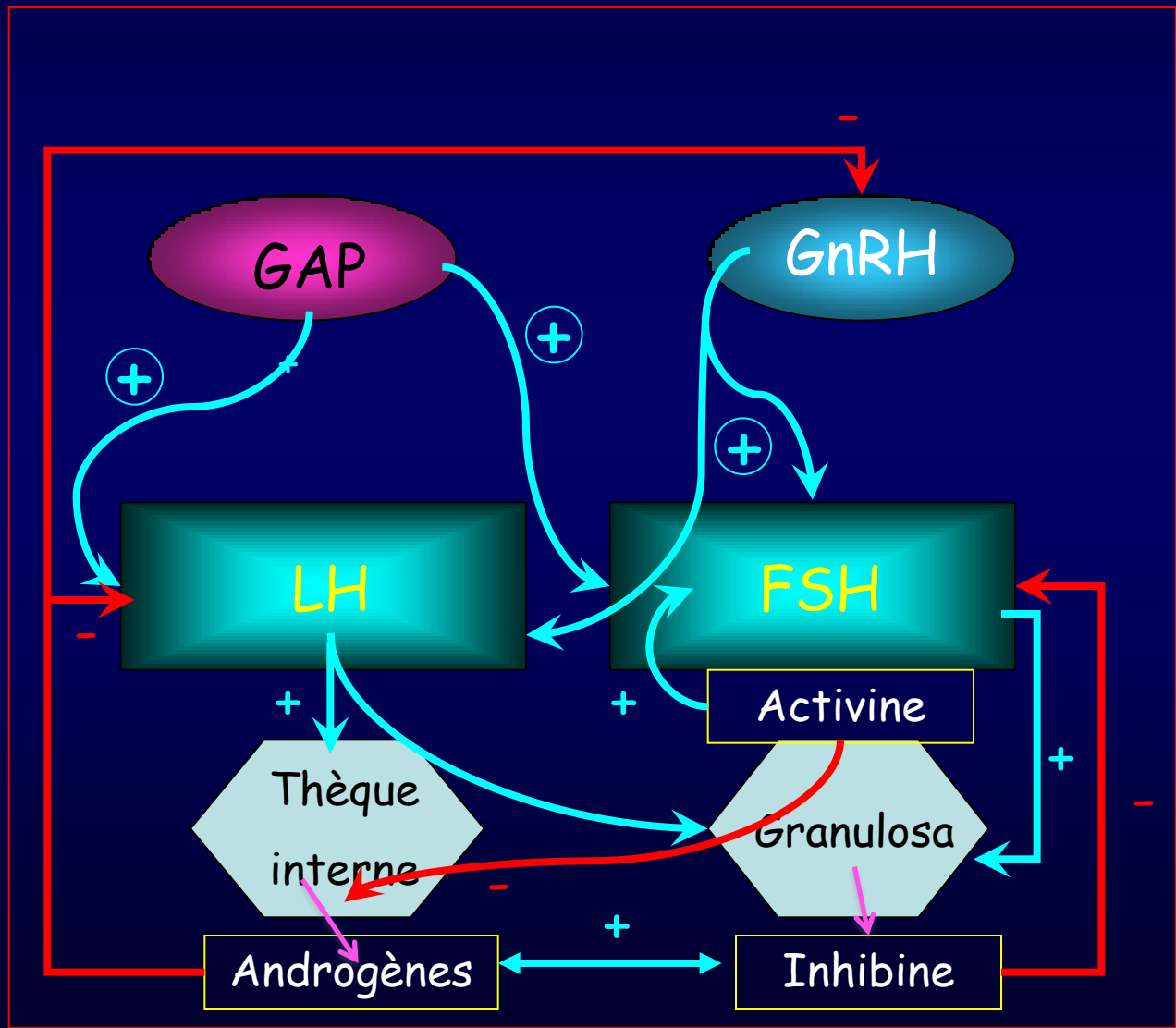
GnRH

Décapeptide
10 AA

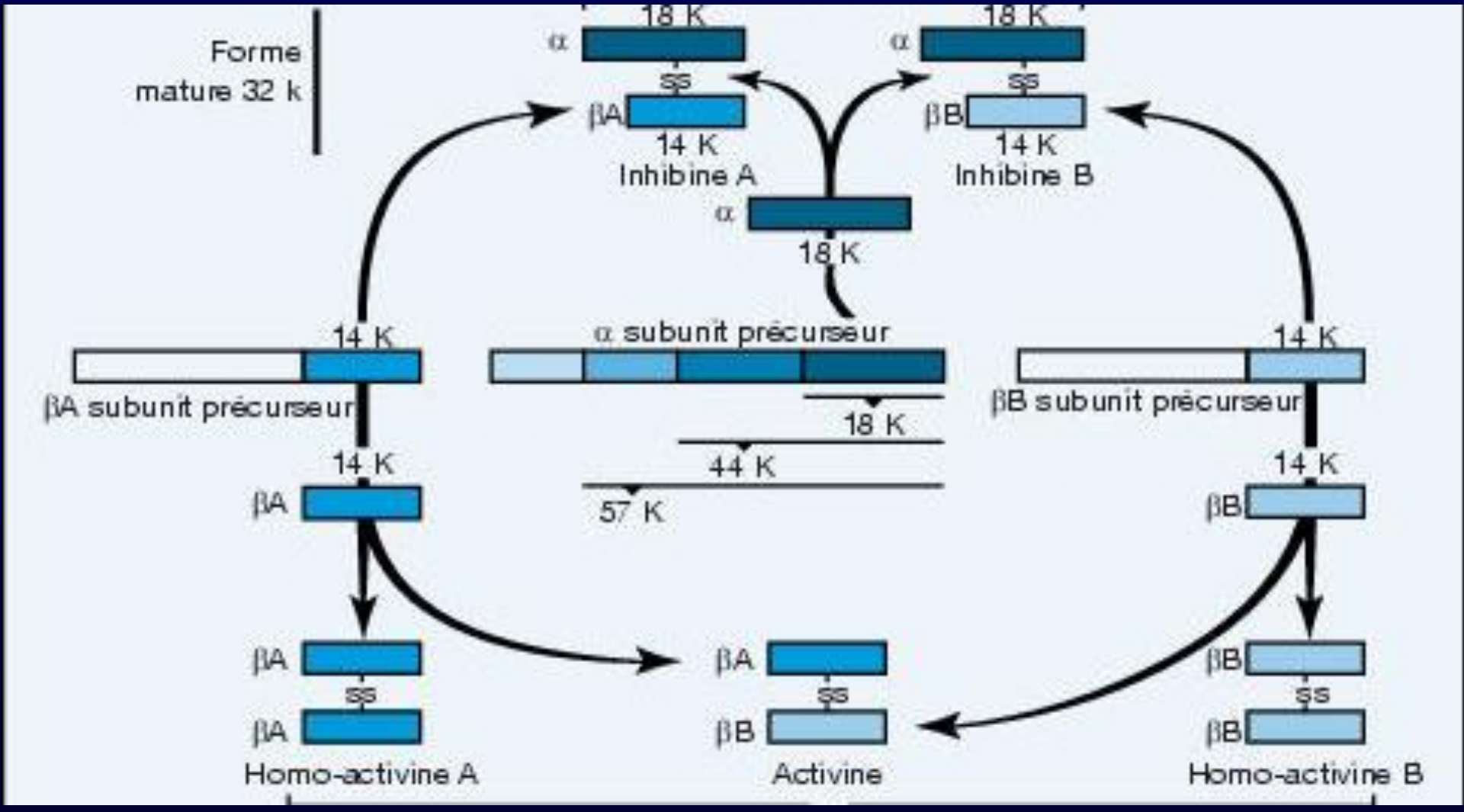
GAP

56 AA

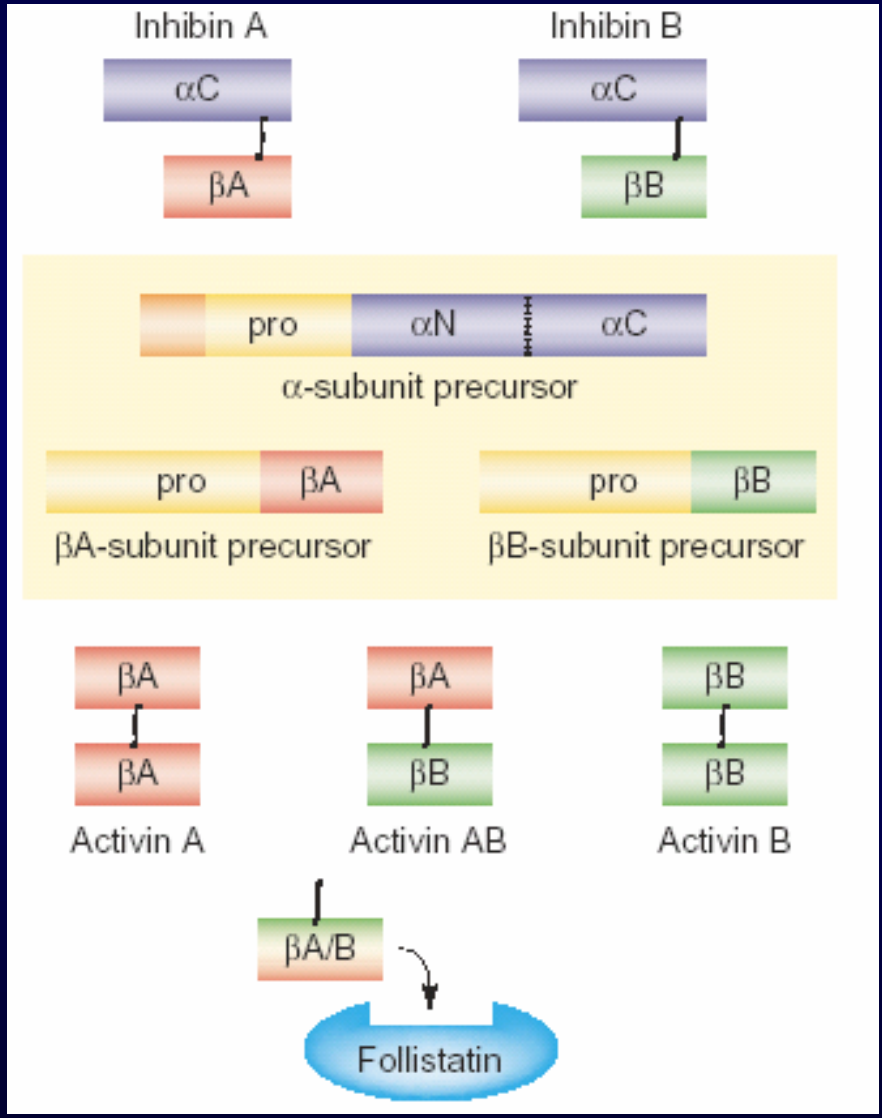
LH
FSH



Axe Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien
Inhibines et Activines



Axe Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien
Inhibines et Activines



Axe Hypothalamo-Hypophyso-Testiculaire (5)

Régulation

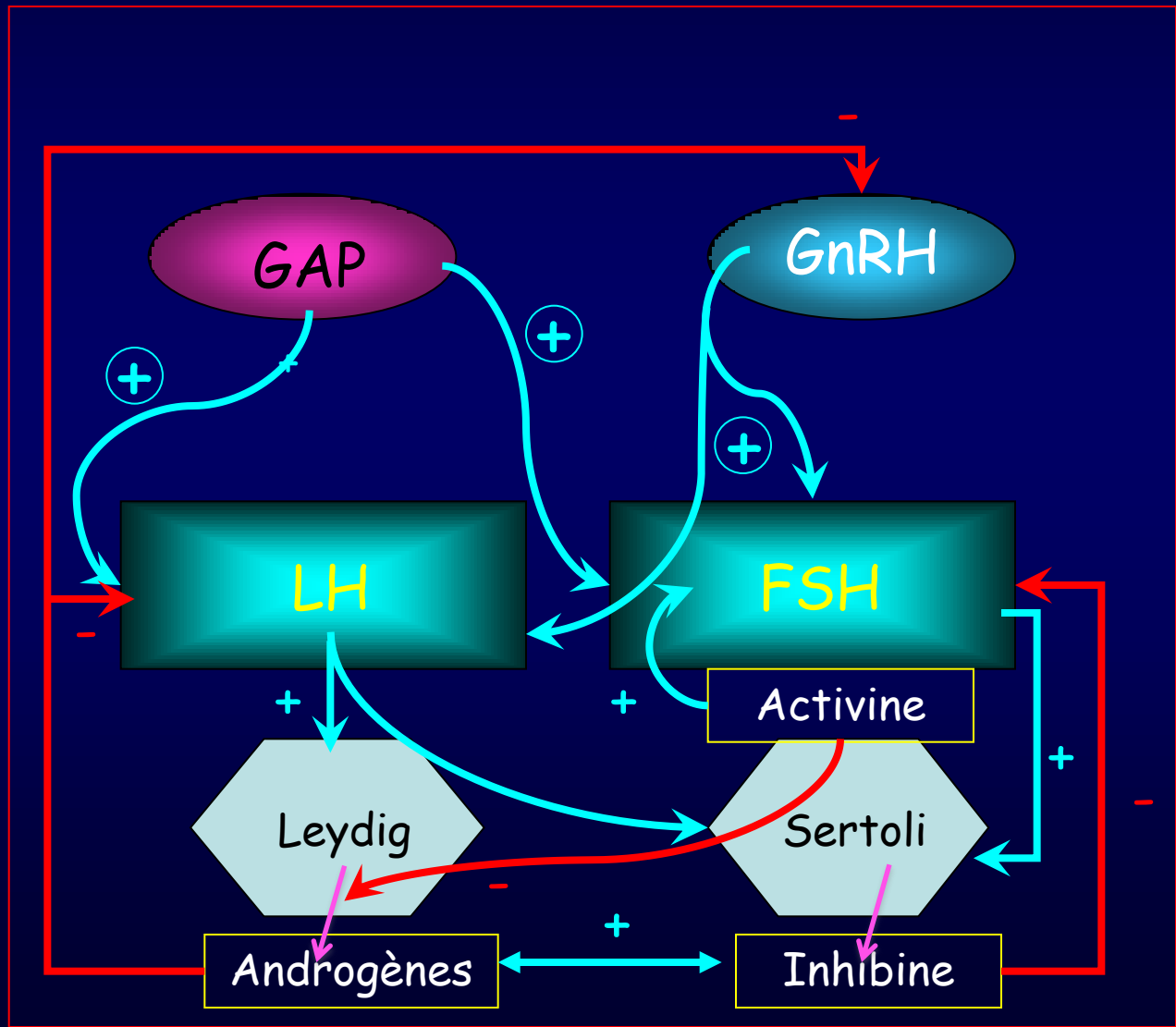
GnRH

Décapeptide
10 AA

GAP

56 AA

LH
FSH



Autres neuropeptides de l' axe gonadotrope
La famille des Kisspeptines

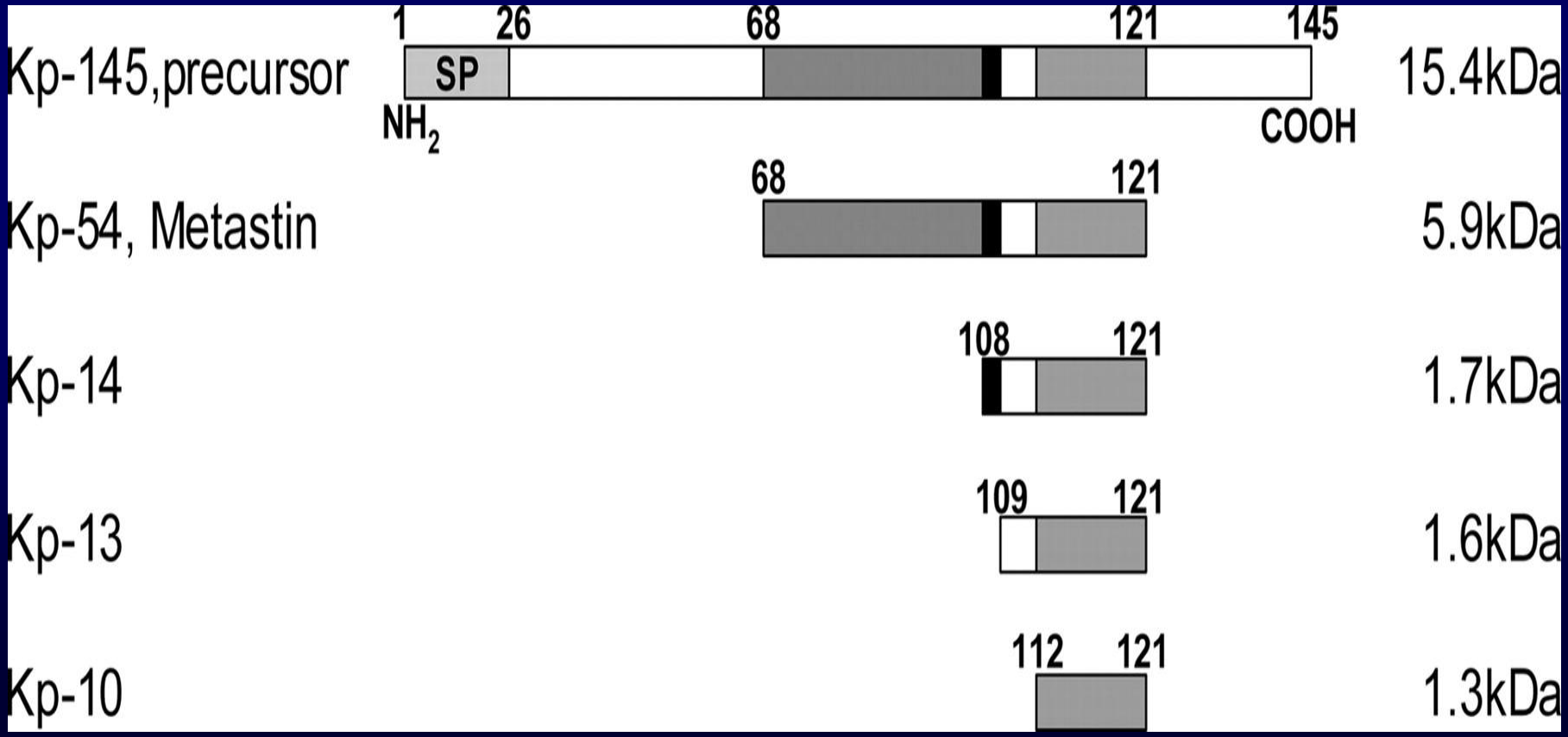
KP-54 = Metastin

KP-14

KP-13

KP-10

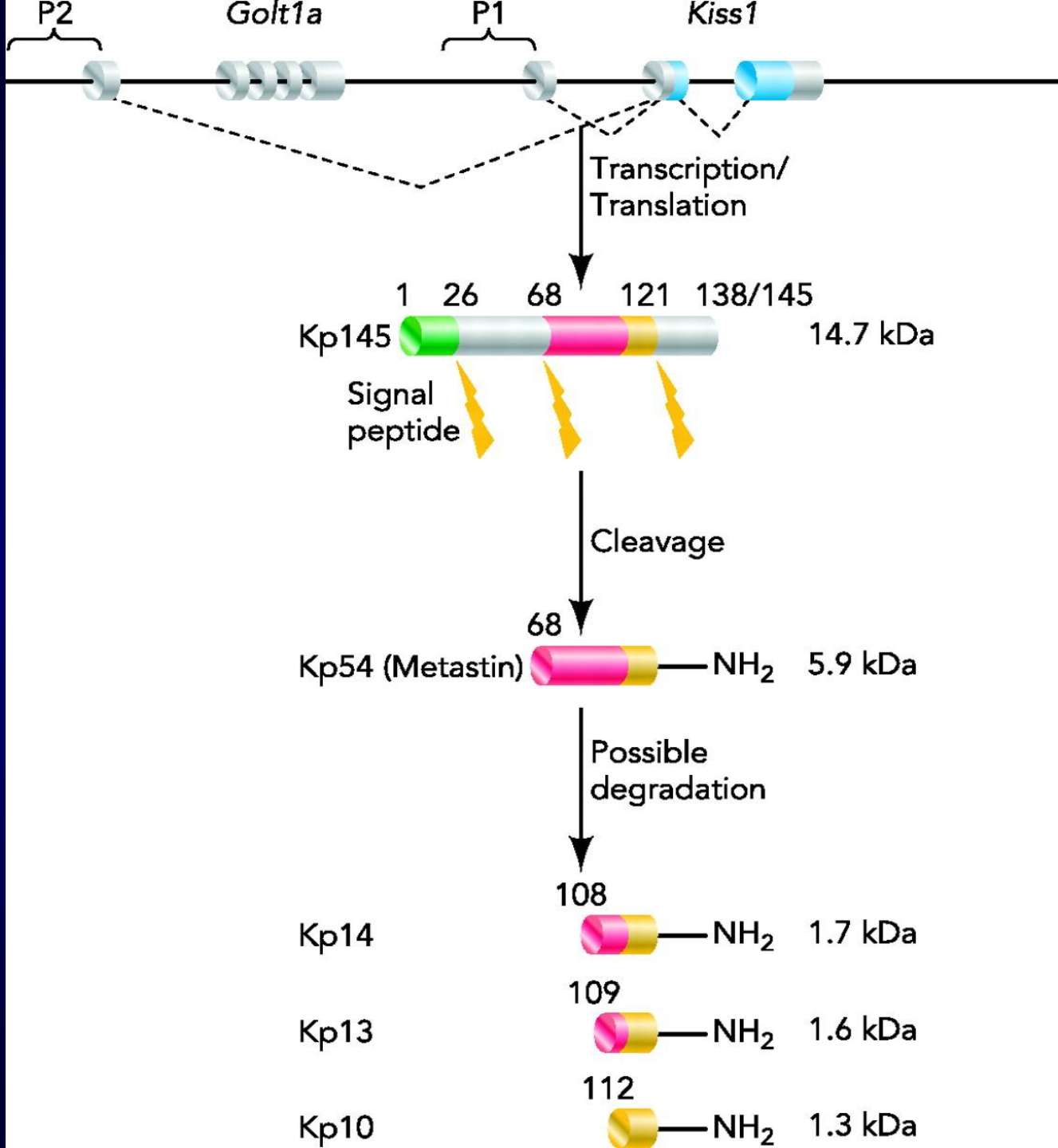
Hershey's Kisses Chocolate



Autres neuropeptides de l'axe gonadotrope La famille des Kisspeptines

L. Griene

Février 2020

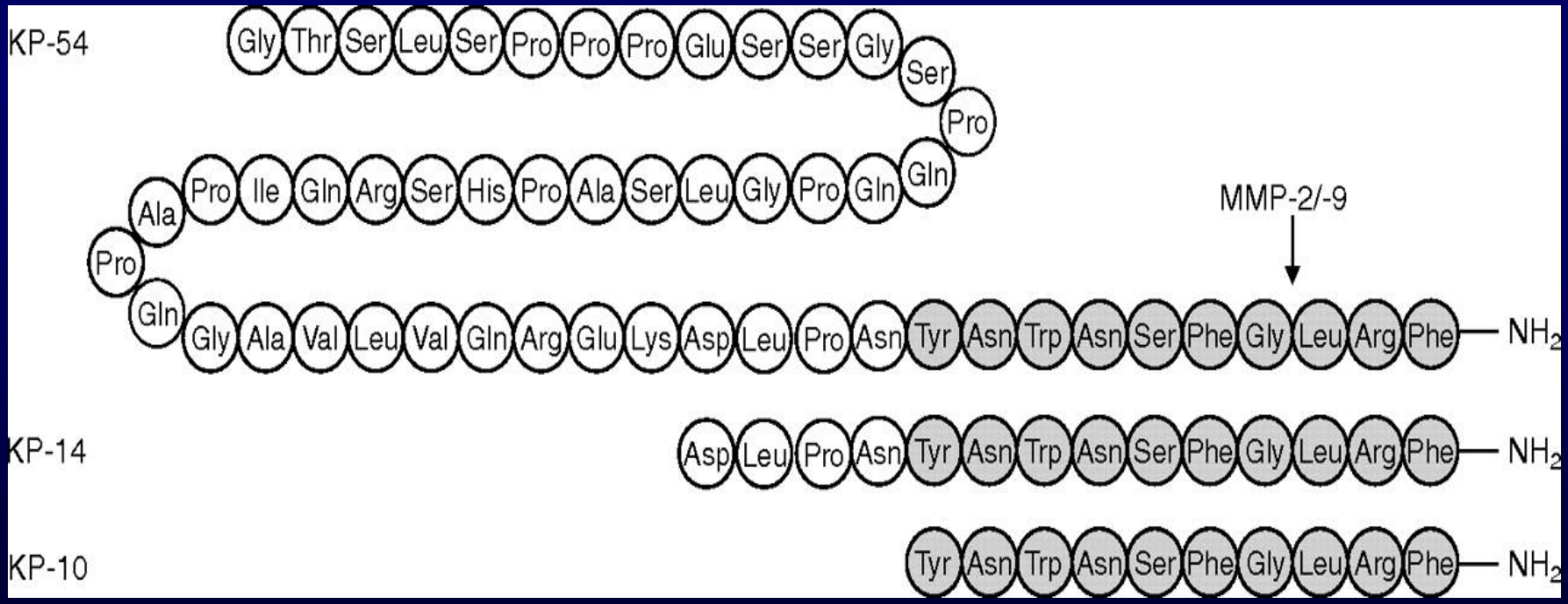


Autres neuropeptides de l'axe gonadotrope
La famille des Kisspeptines

KP-54 = Metastin

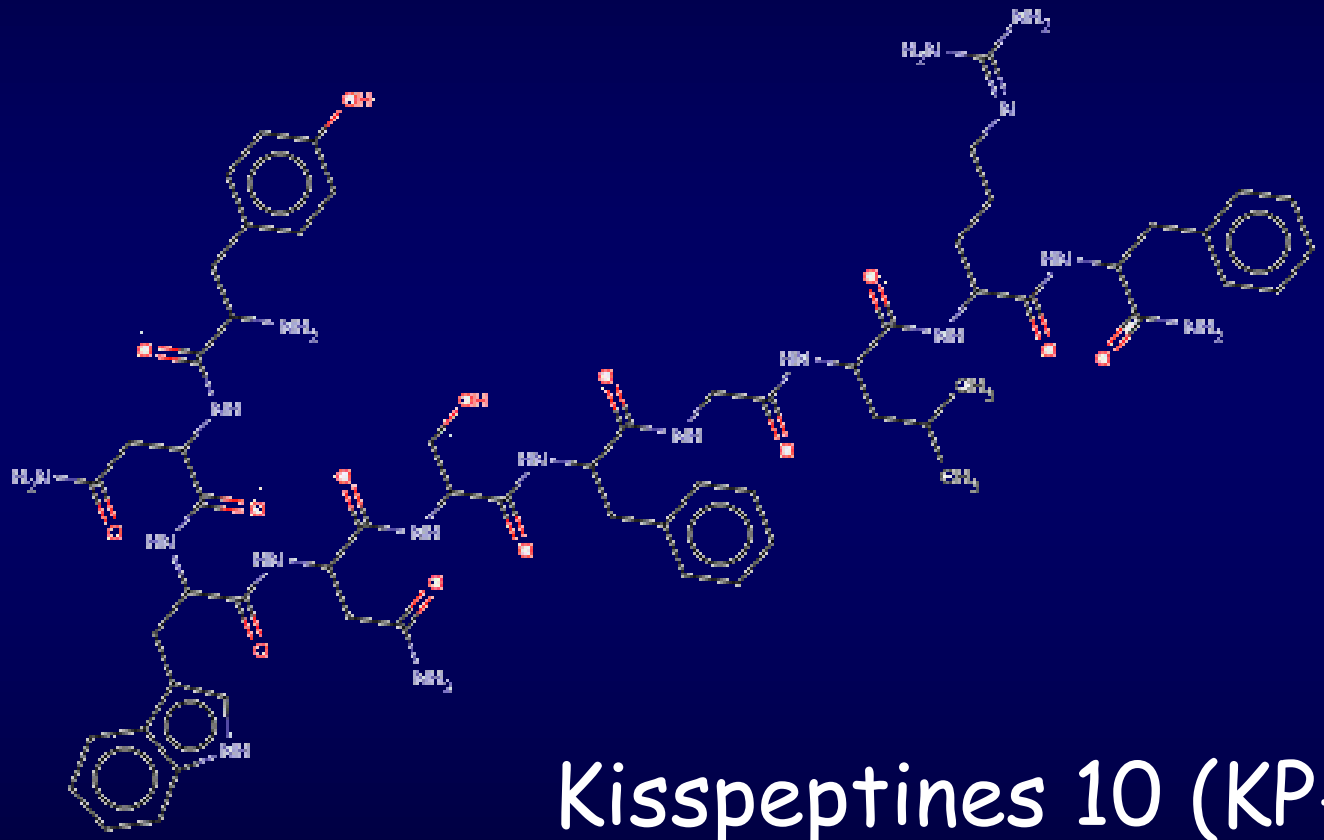
KP-14

KP-10



L. Griene / Février 2020

Autres neuropeptides de l' axe gonadotrope
La famille des Kisspeptines

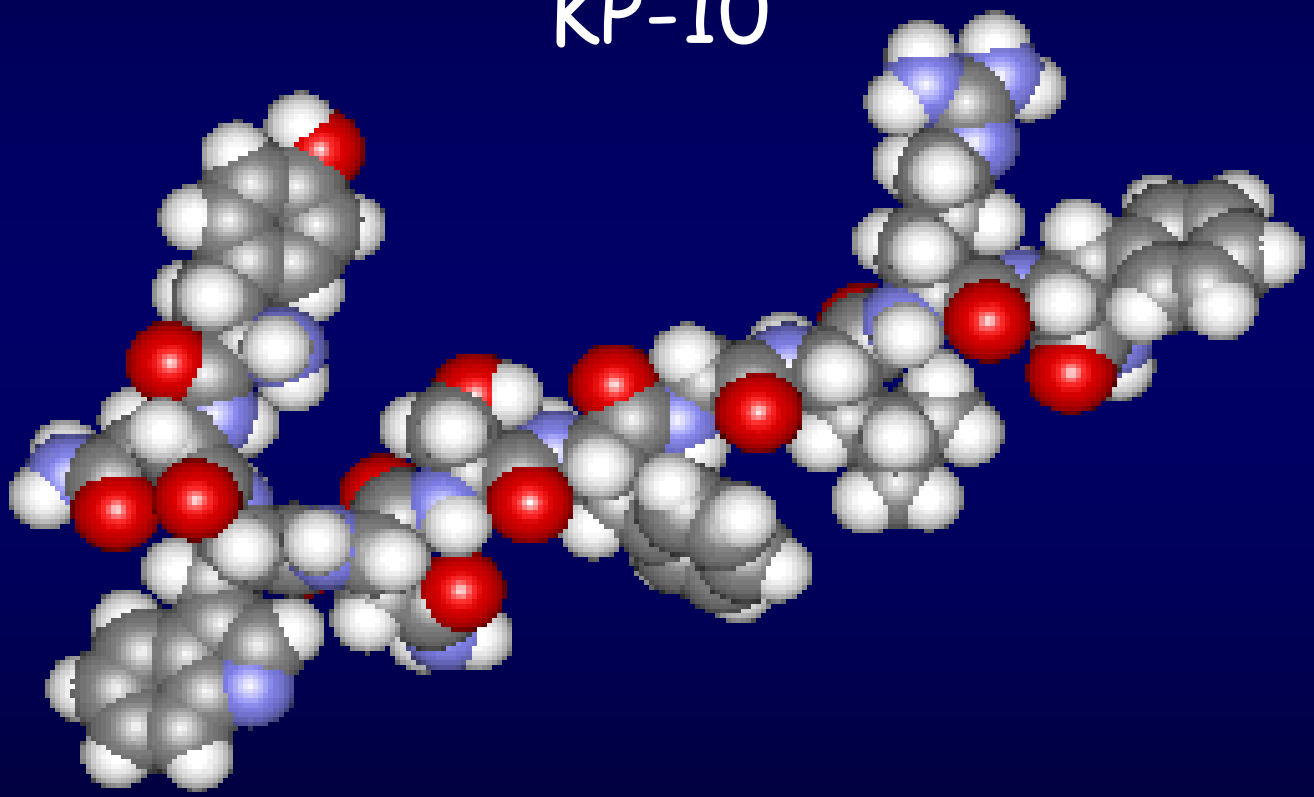


Kisspeptines 10 (KP-10)

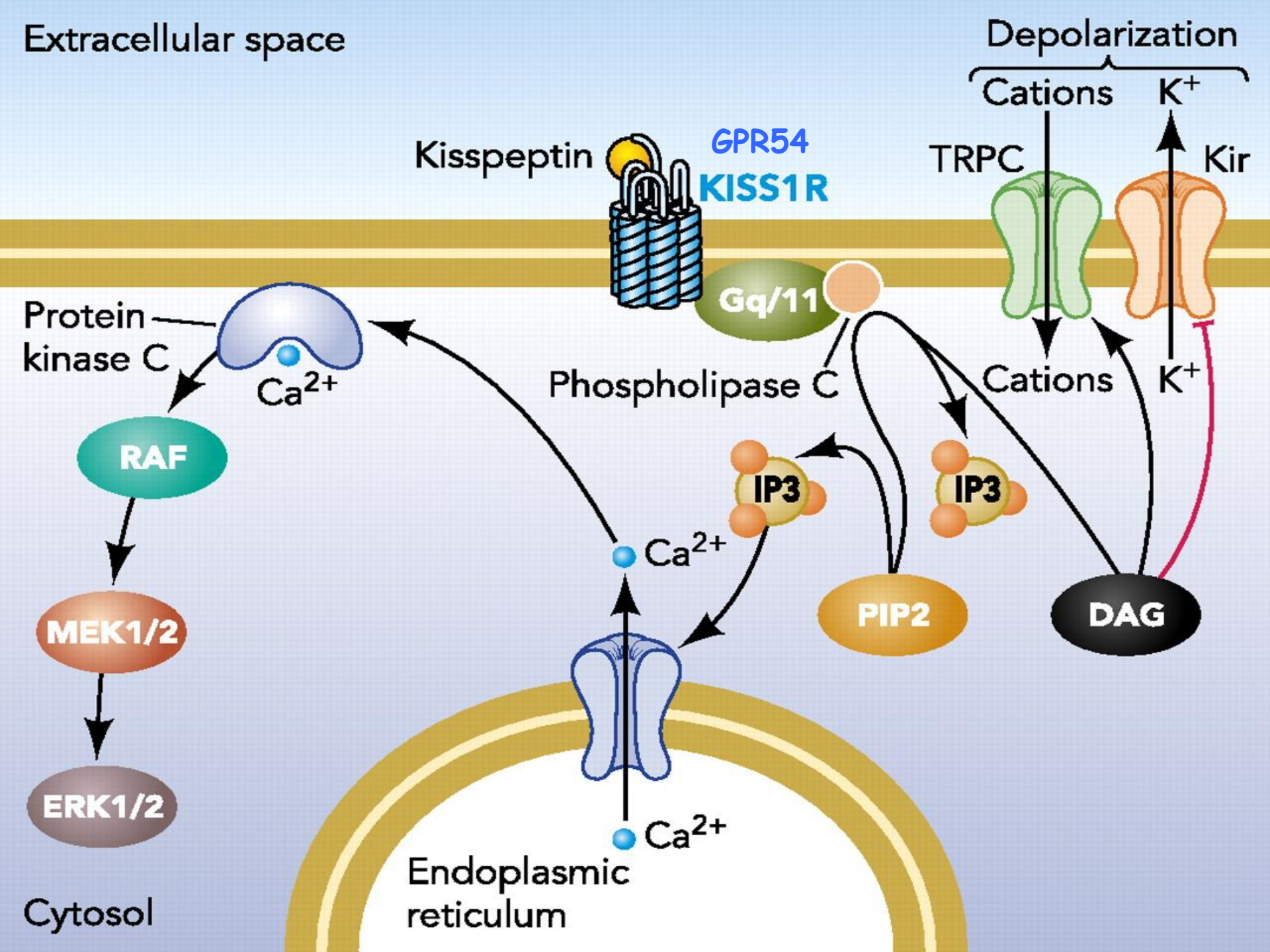
L. Griene / Février 2020

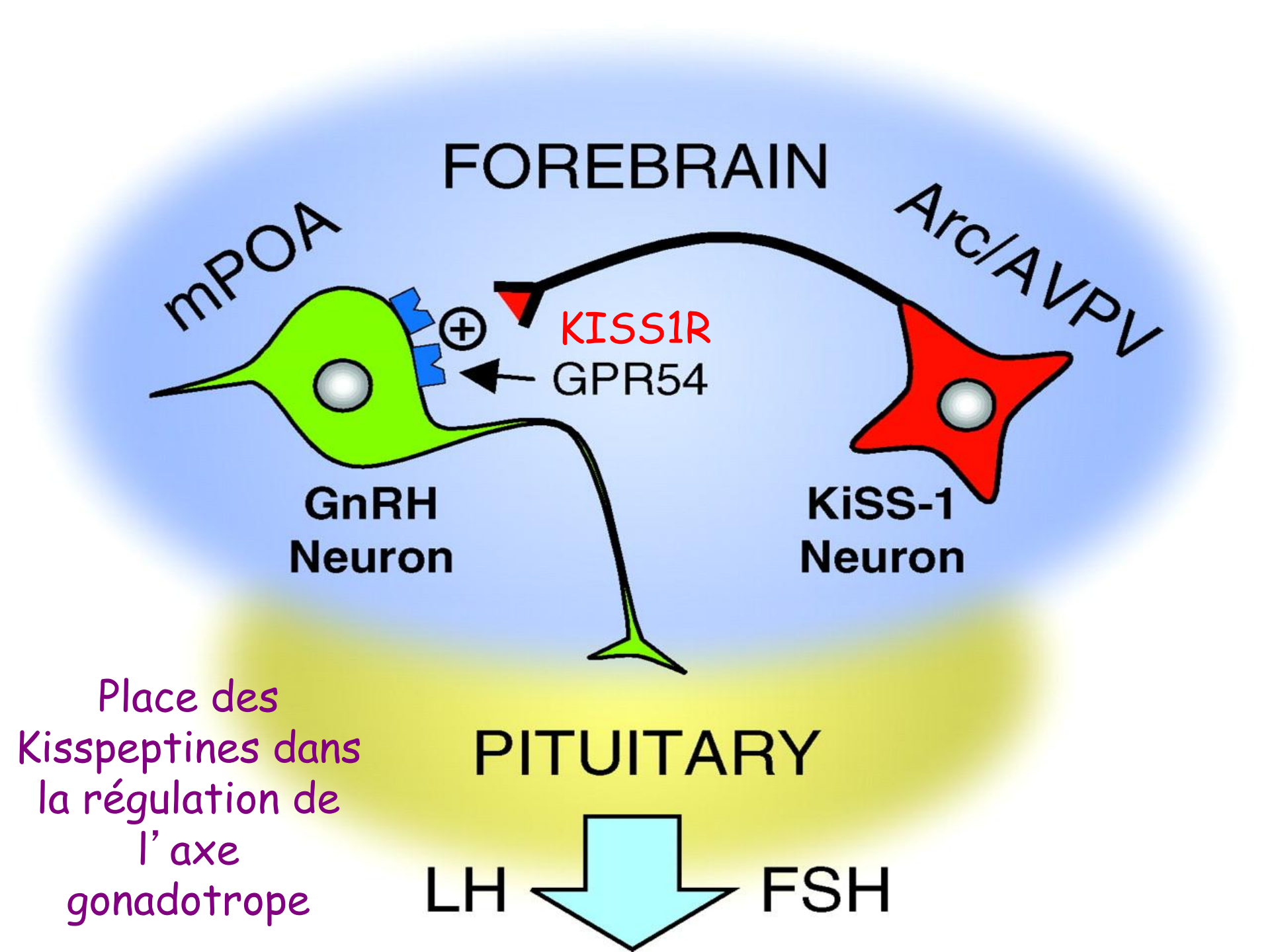
Autres neuropeptides de l' axe gonadotrope
La famille des Kisspeptines

KP-10



L. Griene / Février 2020


Extracellular space
Depolarization
Cations
K+
Kisspeptin
GPR54
KISS1R
TRPC
Kir
Gq/11
Protein kinase C
Ca2+
Phospholipase C
Cations
K+
RAF
IP3
IP3
Ca2+
MEK1/2
PIP2
DAG
ERK1/2
Ca2+
Endoplasmic reticulum
Cytosol

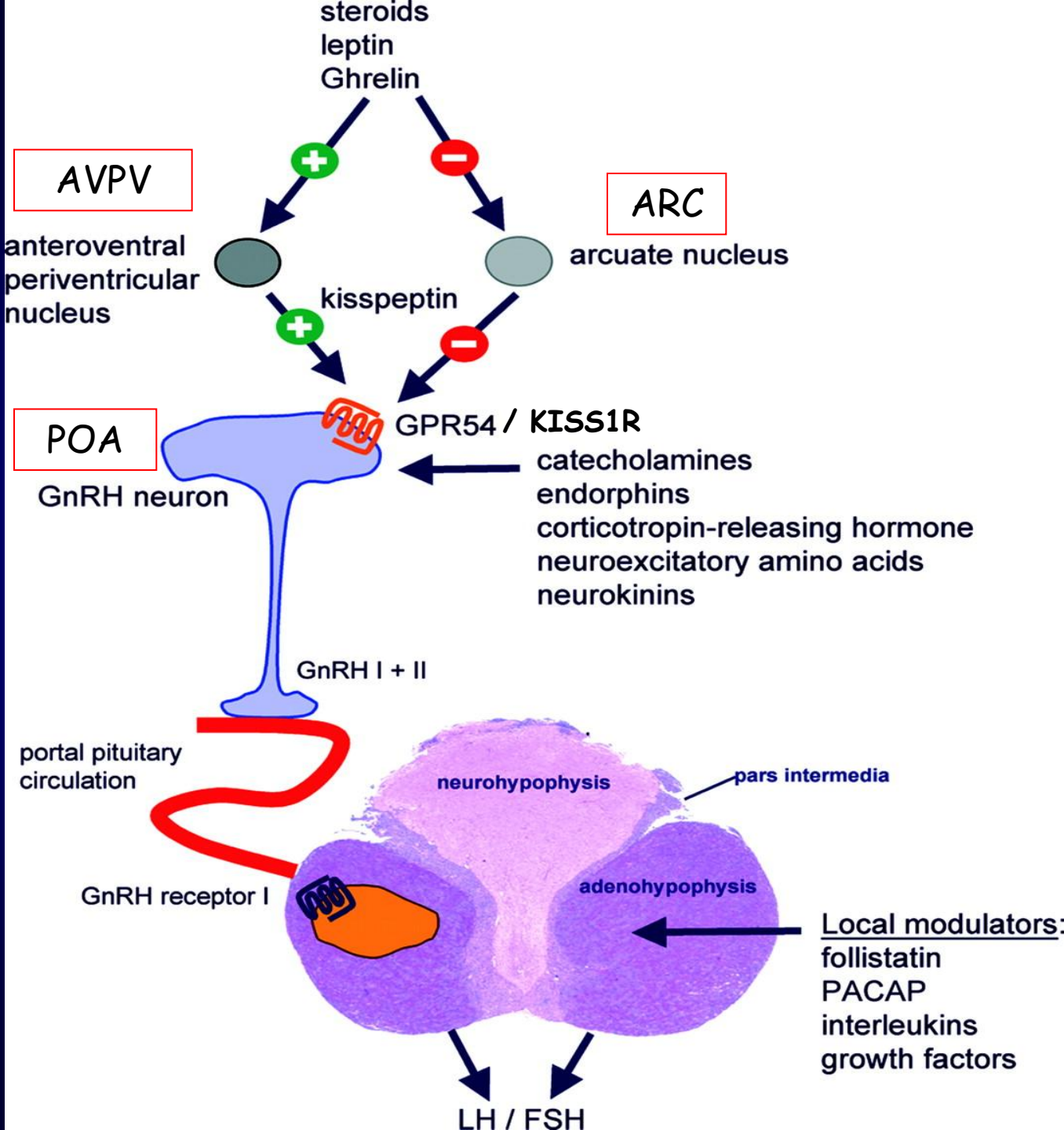


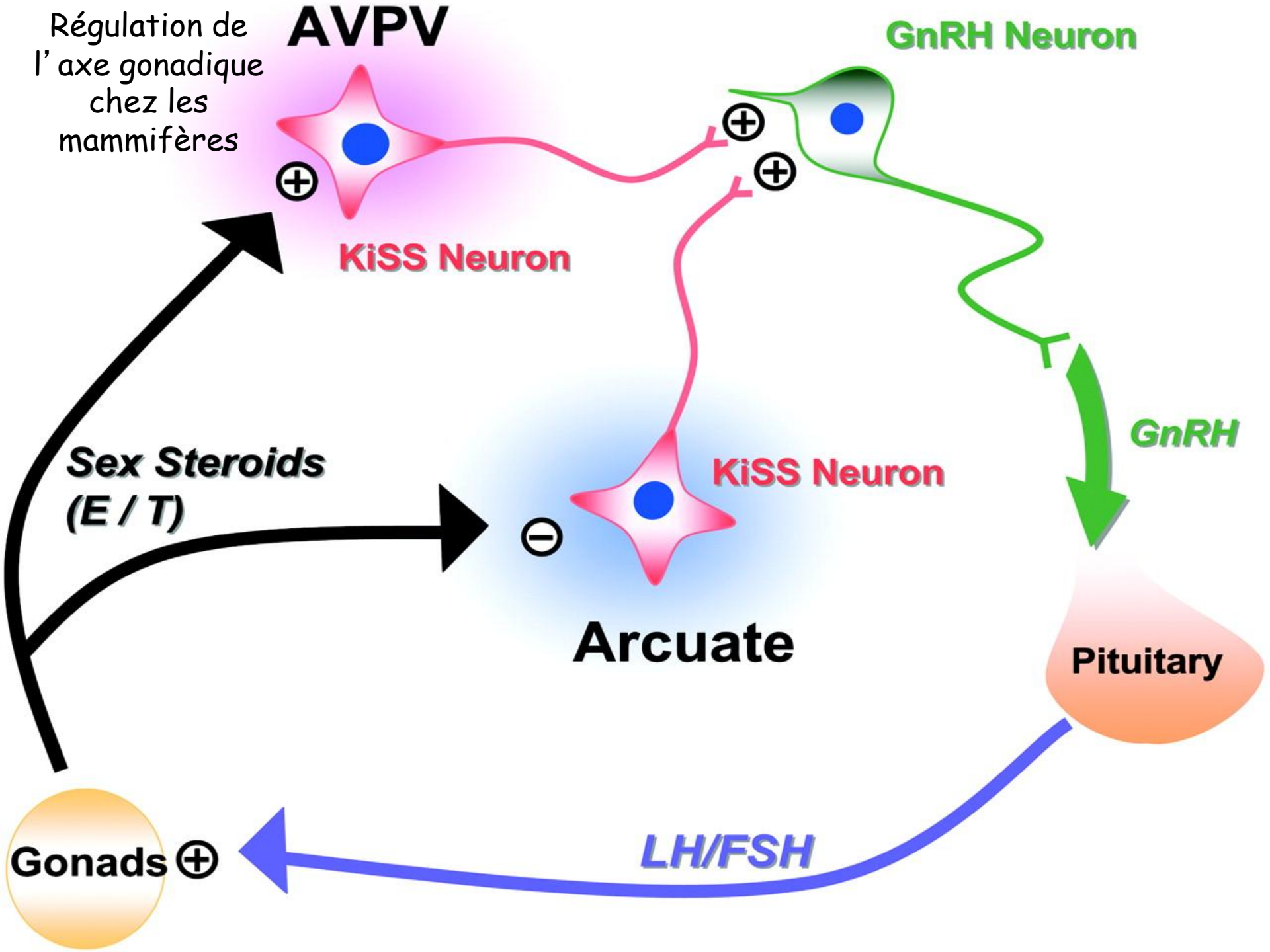
Place des Kisspeptines dans la régulation de l'axe gonadotrope

Place des Kisspeptines dans la régulation de l'axe gonadotrope

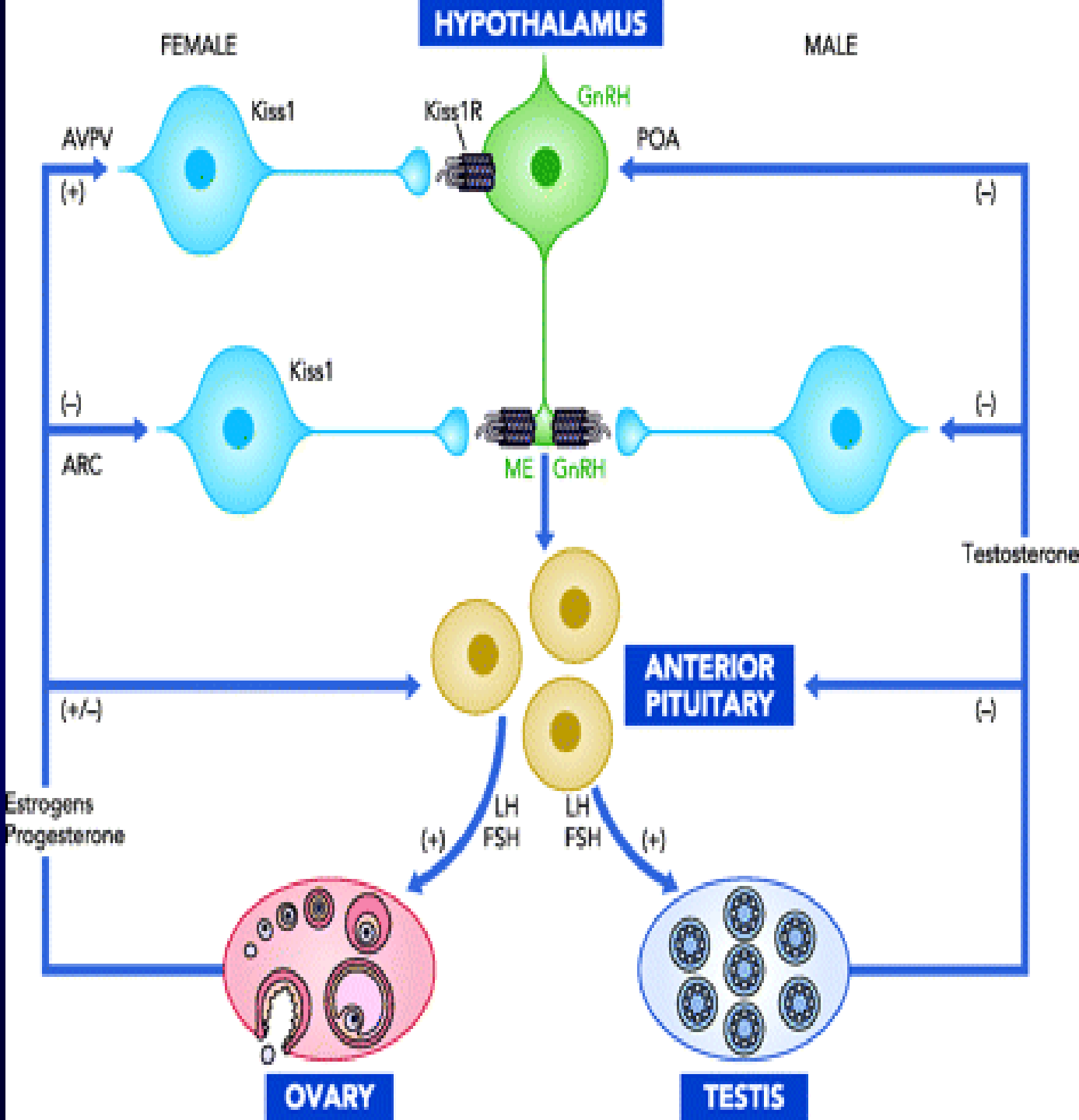
L. Griene

Février 2020



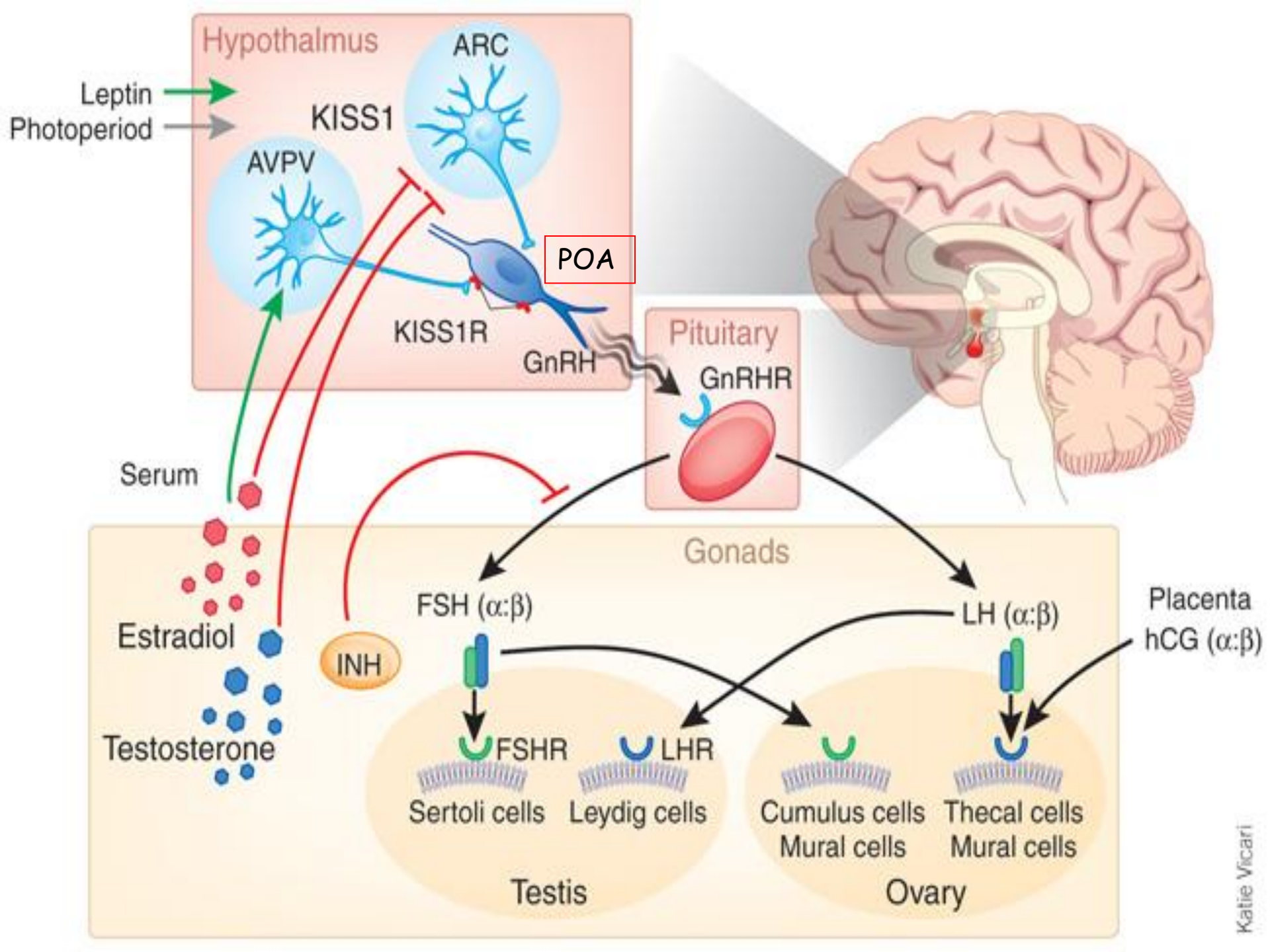

Régulation de l' axe gonadique chez les mammifères
AVPV
GnRH Neuron
KiSS Neuron
GnRH
KiSS Neuron
Sex Steroids (E / T)
Arcuate
Pituitary
Gonads
LH/FSH

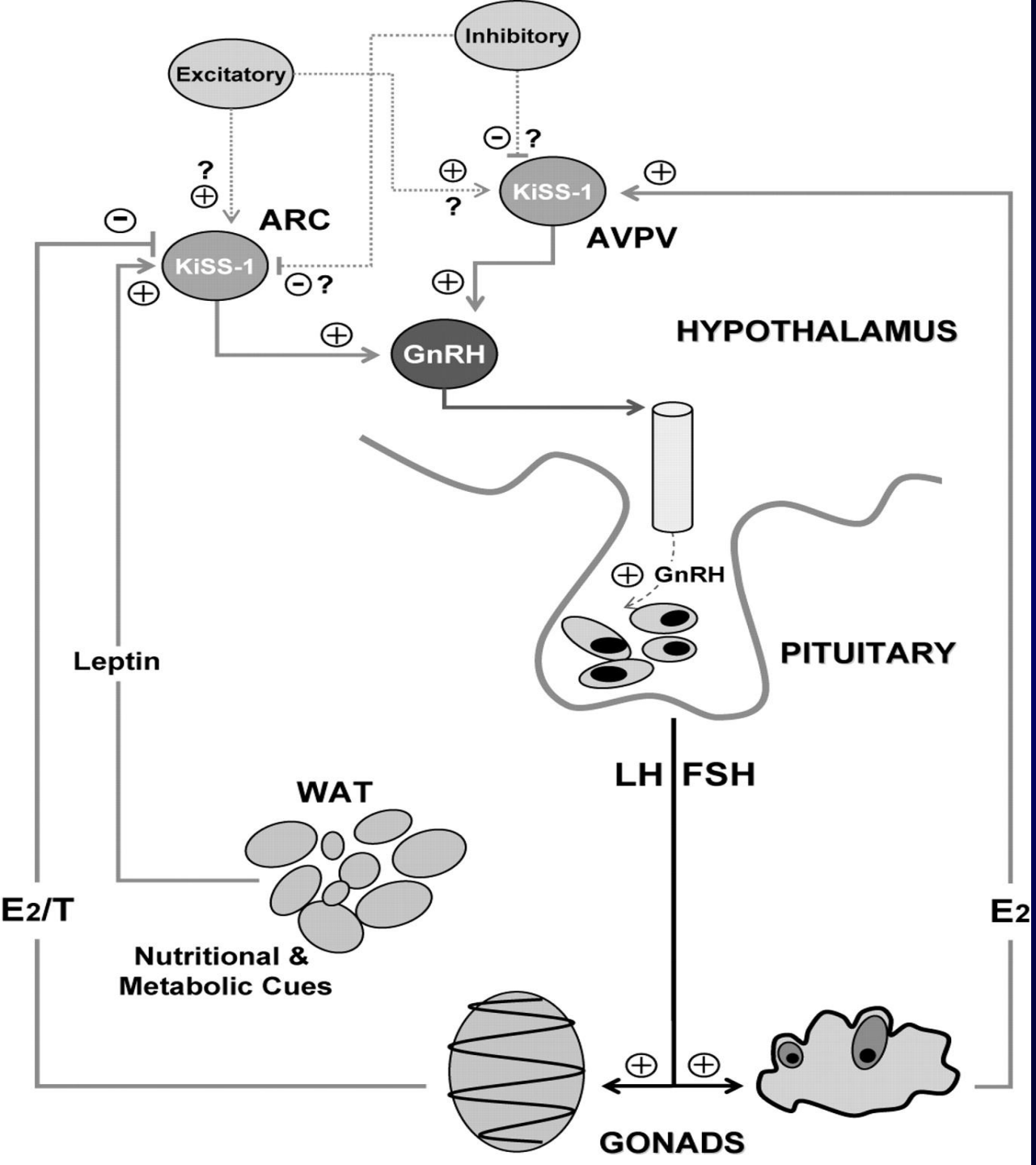
Régulation de l'axe gonadique chez les mammifères



L. Griene

Février 2020


Hypothalmus
ARC
Leptin
Photoperiod
KISS1
AVPV
POA
KISS1R
GnRH
Pituitary
GnRHR
Serum
Gonads
FSH (α:β)
LH (α:β)
Placenta
hCG (α:β)
Estradiol
INH
Testosterone
FSHR
LHR
Sertoli cells
Leydig cells
Cumulus cells
Mural cells
Thecal cells
Mural cells
Testis
Ovary
Katie Vicari



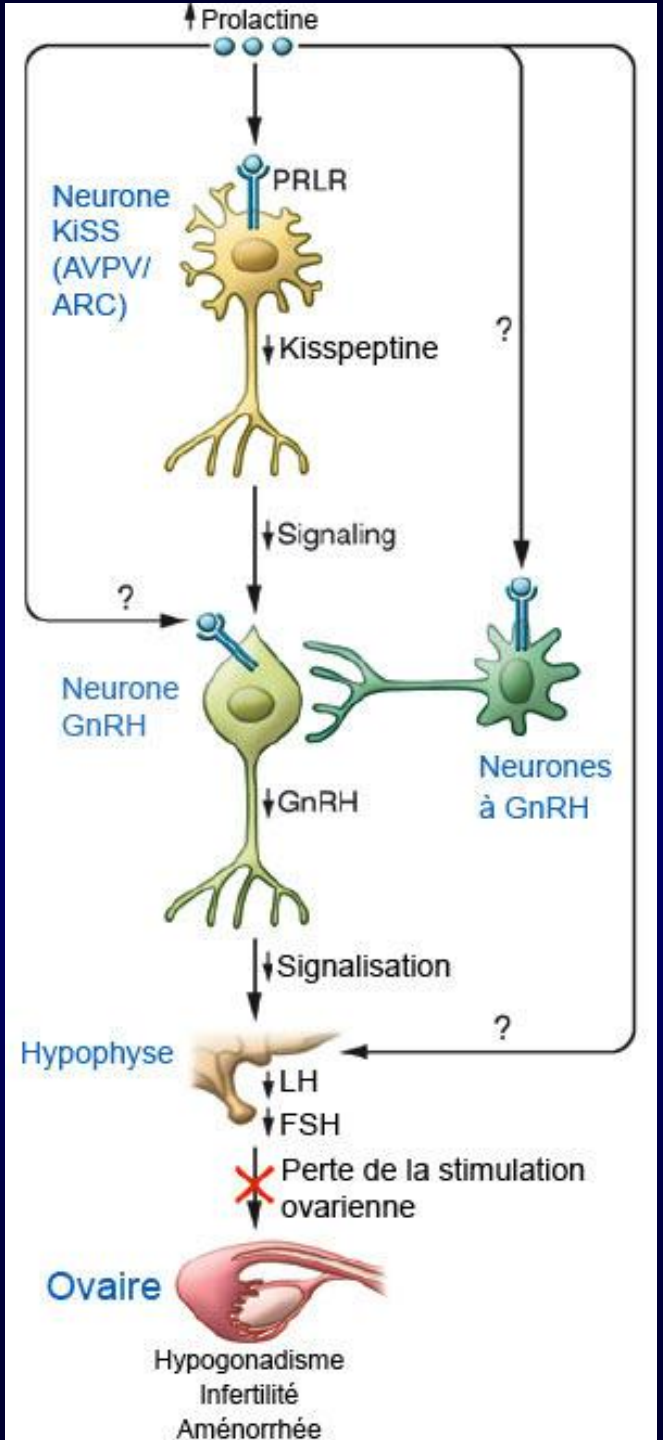
Régulation de l'axe gonadique chez les mammifères

L. Griene

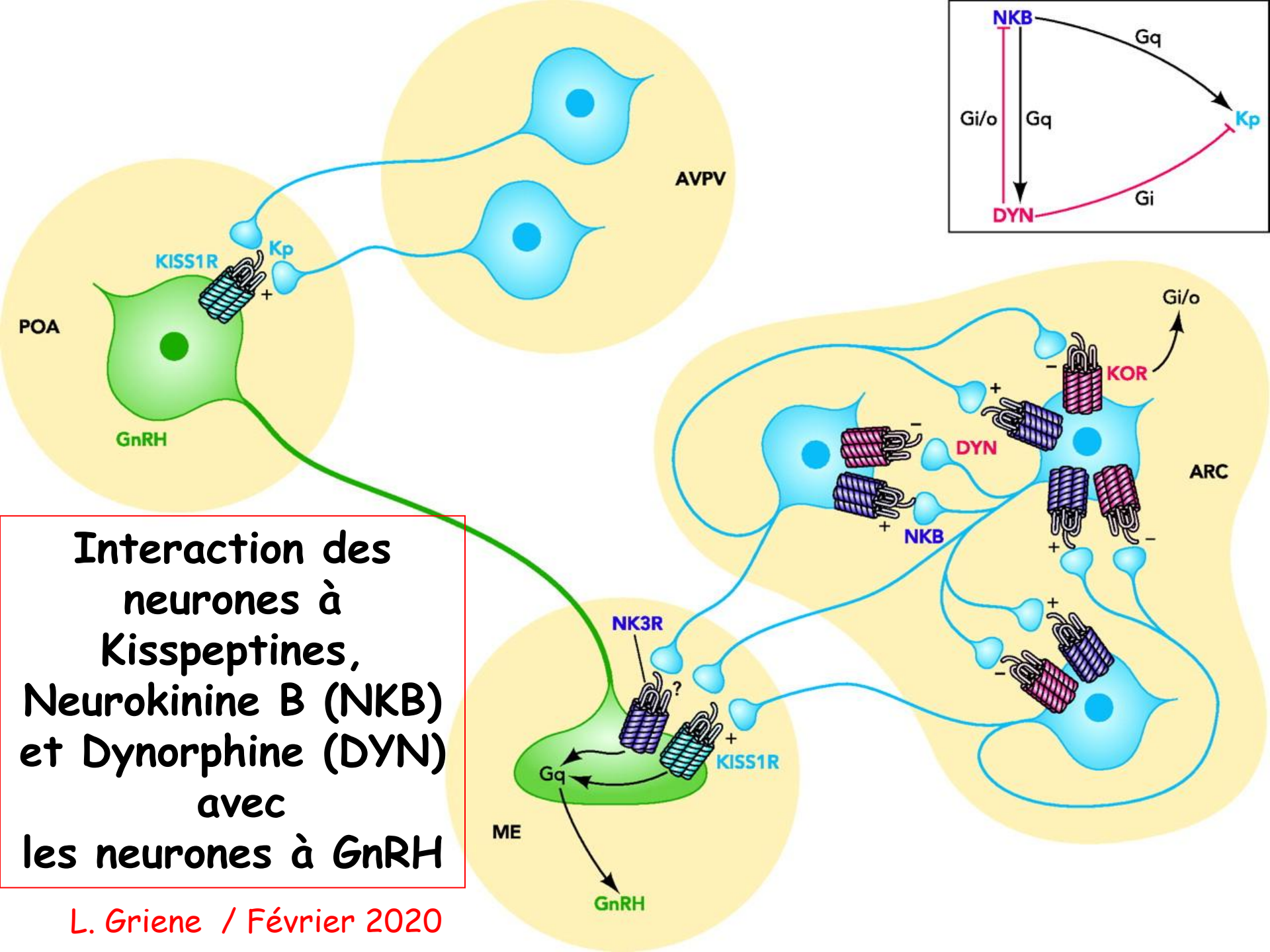
Février 2020

Mécanisme physiopathologique de l'hypogonadisme provoqué par l'hyperprolactinémie

Importance des neurones à Kisspeptine

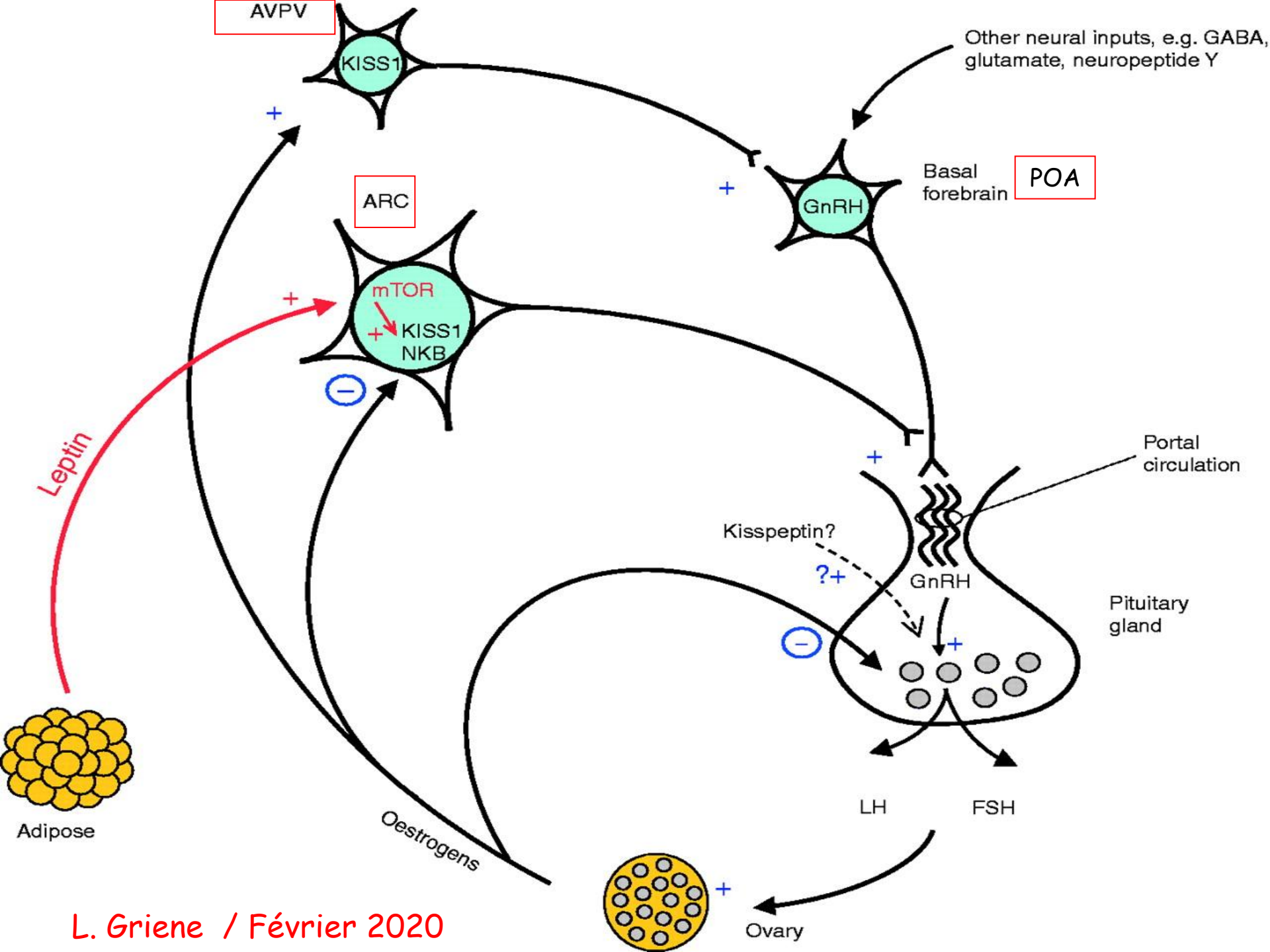


L. Griene / Février 2020



Interaction des neurones à Kisspeptines, Neurokinine B (NKB) et Dynorphine (DYN) avec les neurones à GnRH

L. Griene / Février 2020



L. Griene / Février 2020

GnIH
(12 AA)

GnIH-RP1
(12 AA)

GnIH-RP-2
(13 AA)

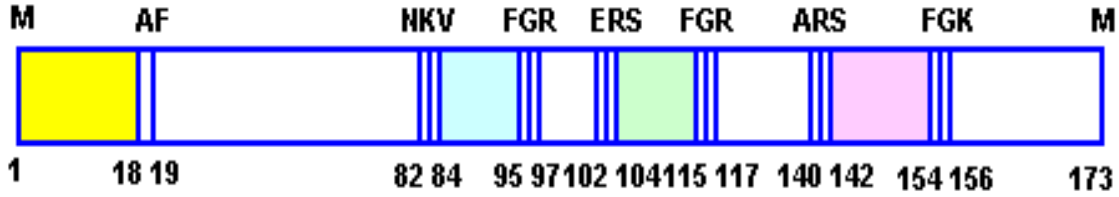
Famille des RFamides

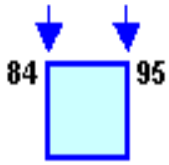
L. Griene

Février 2020

GnIH, A New Hypothalamic Peptide, Inhibits Gonadotrophin Release

Structural Organization of the GnIH Precursor Polypeptide



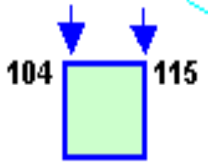


GnIH-RP-1

$VPNSVANLPLRF\text{-}NH_2$

Characterization of a cDNA encoding a novel avian hypothalamic neuropeptide exerting an inhibitory effect on gonadotrophin release

Satake H., et al. Biochem. J. 354:379-385 (20001)

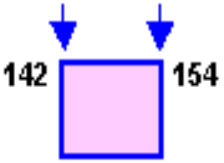


GnIH

$SIKPSAYLPLRF\text{-}NH_2$

GnIH, a novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release.

Tsutsui K., et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 275:661-667 (2000)

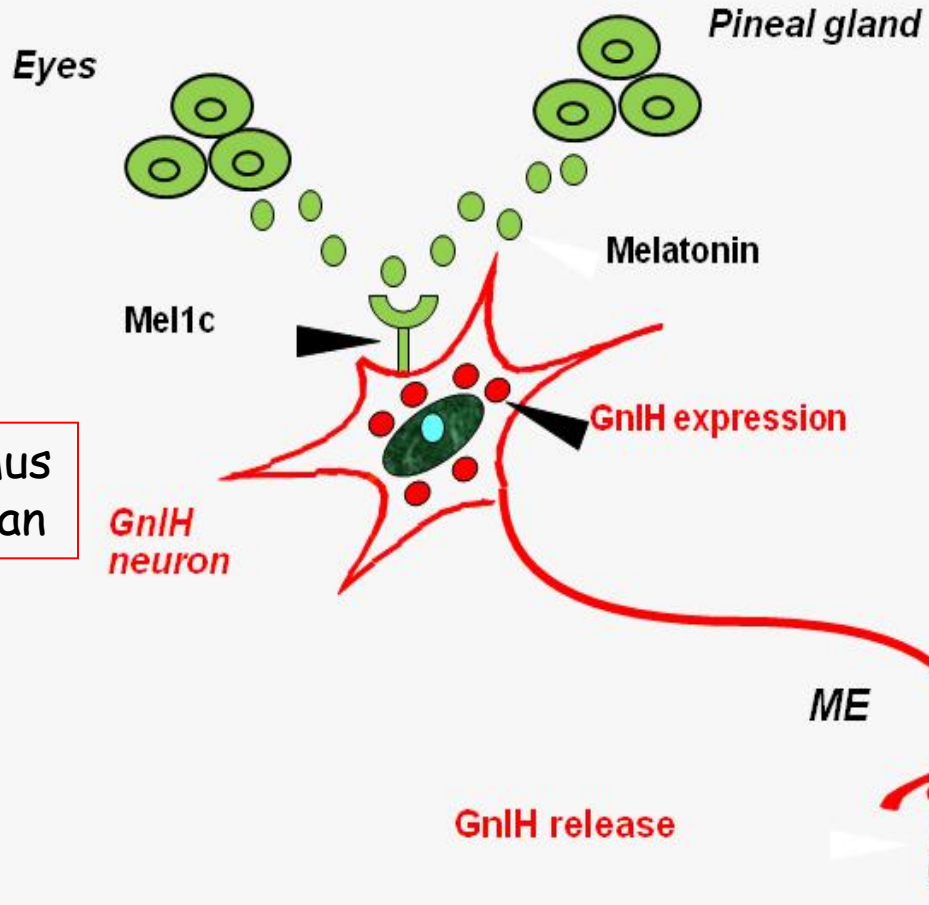


GnIH-RP-2

$SSIQSLLNLPQRF\text{-}NH_2$

© Phoenix Pharmaceuticals,Inc.

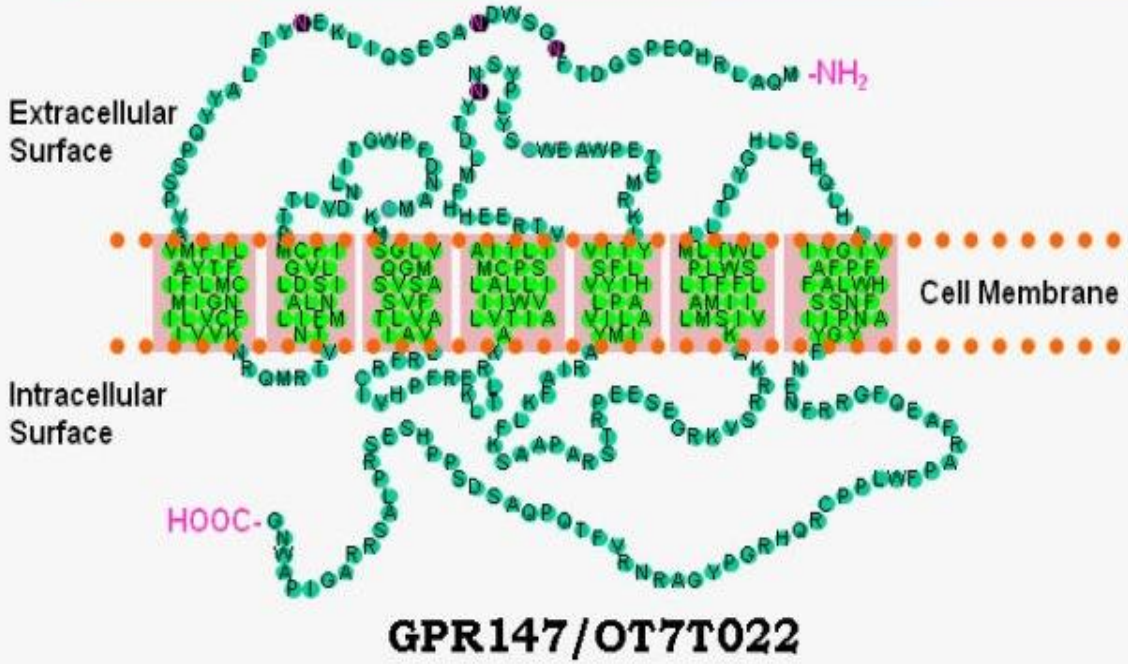
GnIH Expression



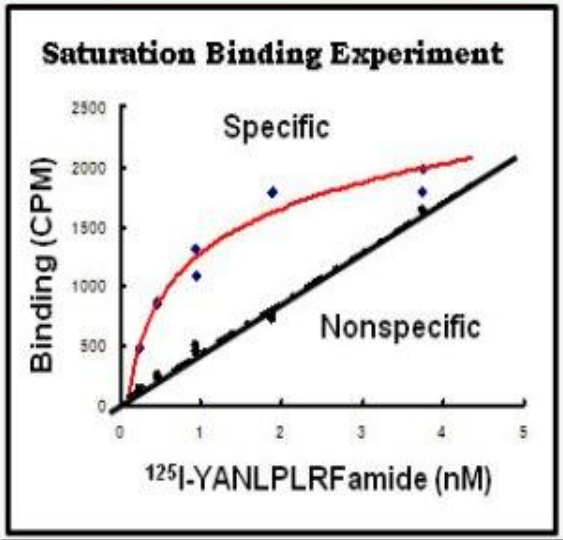
Hypothalamus dorso-médian

Tsutsui et al. (2000) **BBRC** *275:661–667*
Ubuka et al. (2005) **PNAS** *102:3052–3057 (***Nature Reviews Neuroscience** *2005)*
Chowdhury et al. (2010) **Endocrinology** *151:271–280*

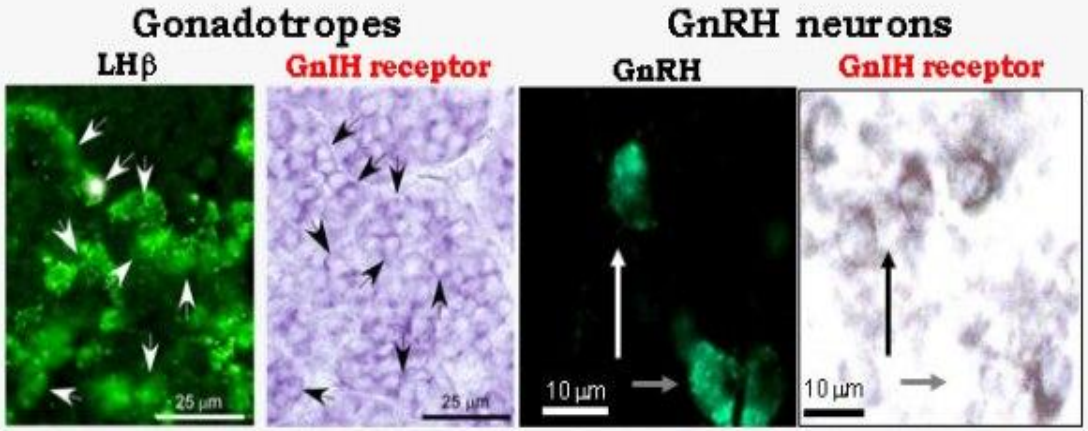
GnIH Receptor

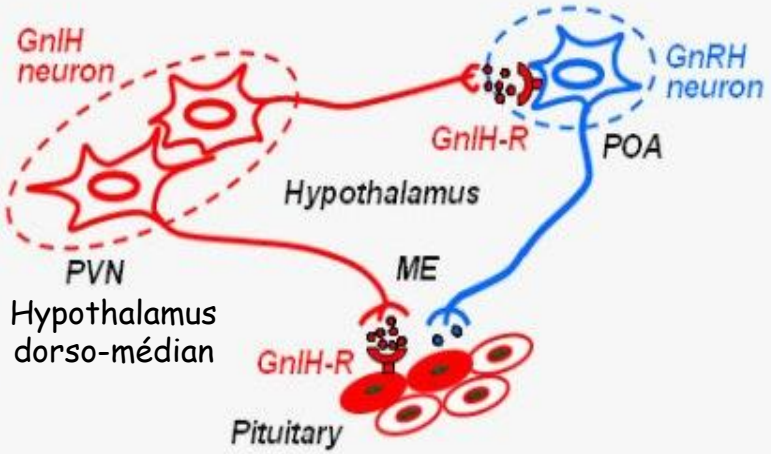


GPR147/OT7T022



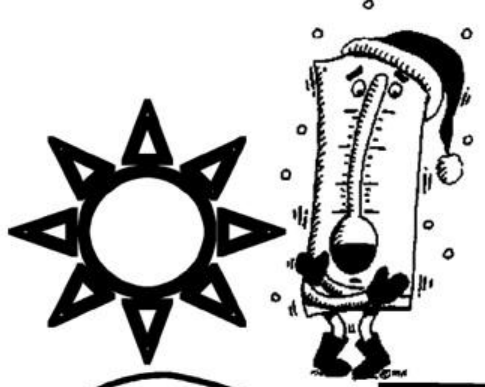
Yin et al. (2005) *J Endocrinol* 184:257-266

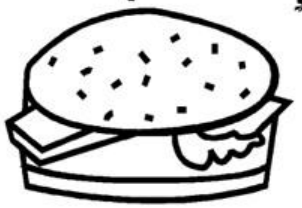




Ubuka et al. (2009) *Endocrinology* 149:268-278 ... Kriegsfeld et al. (2006) *PNAS* 103:2410-2415 ... Ubuka et al. (2009) *Endocrinology* 149:268-278

Interaction des neurones à GnIH avec les neurones à GnRH et les neurones à LH et FSH





kisspeptin neurons

GnIH neurons

\+

–

–

sex steroid feedback

GnRH neurons

pituitary

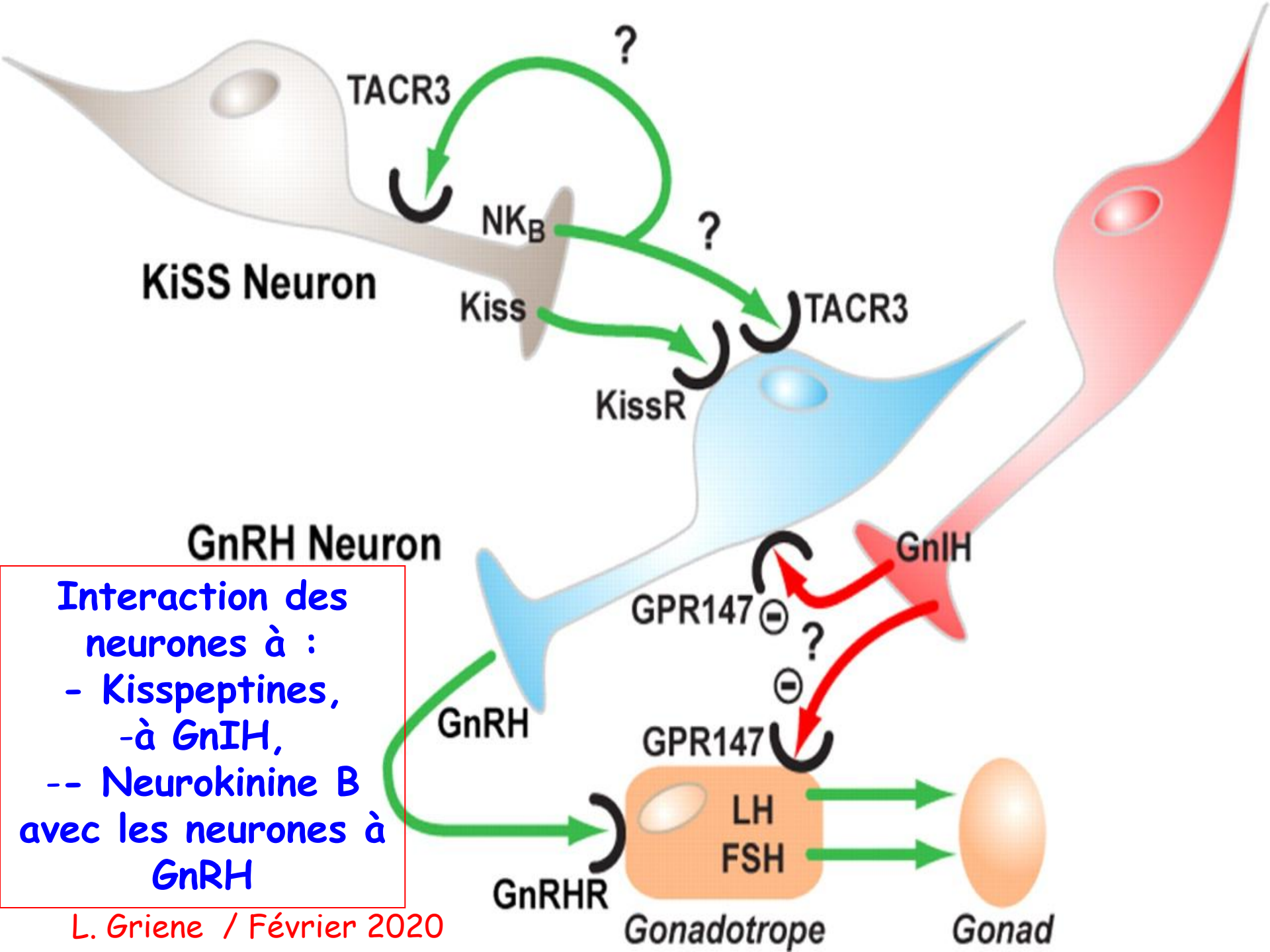
LH

FSH

gonadal RFamides

gonads

L. Griene / Février 2020



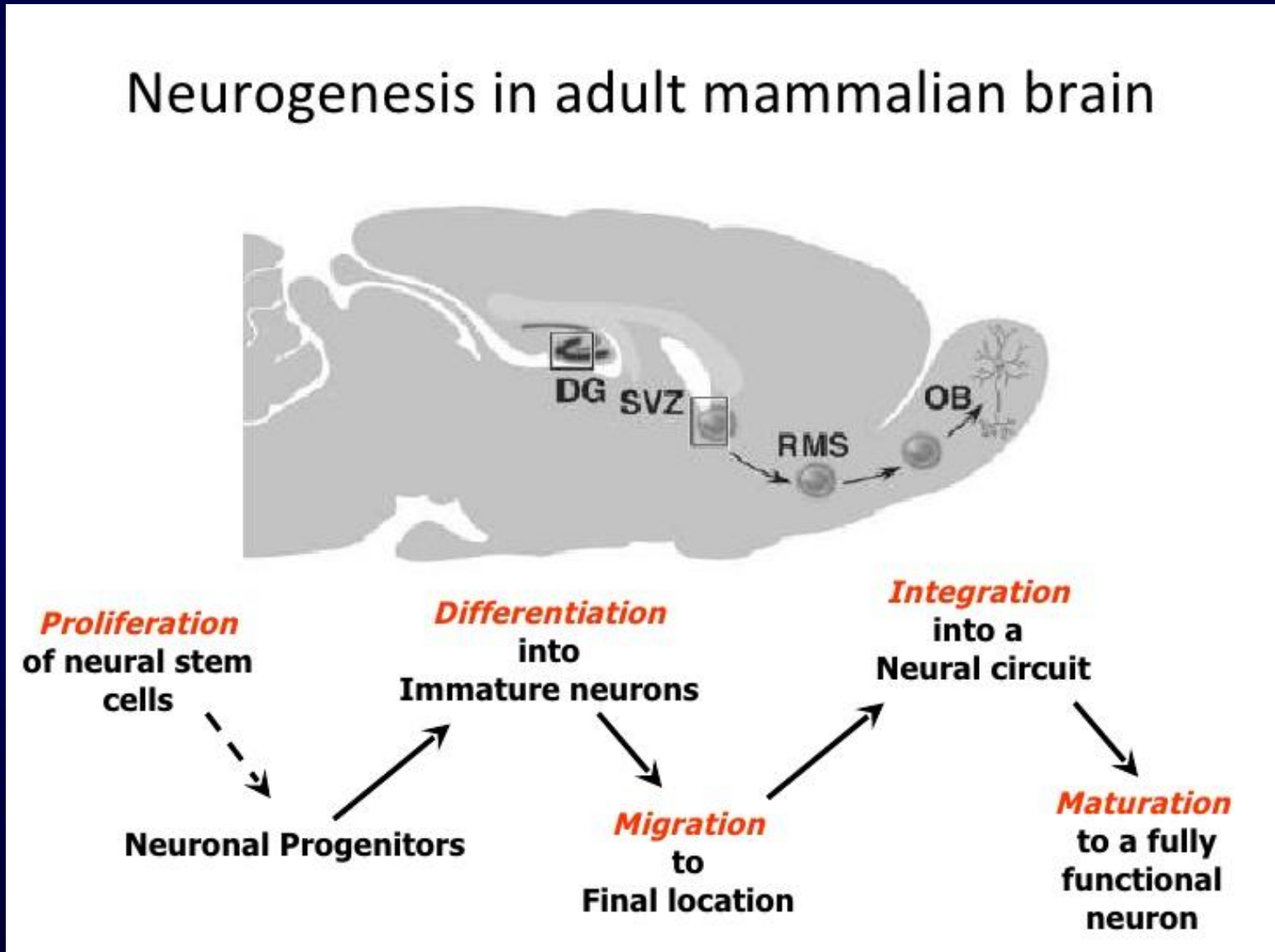
Interaction des neurones à :
- Kisspeptines,
-à GnIH,
-- Neurokinine B avec les neurones à GnRH

L. Griene / Février 2020

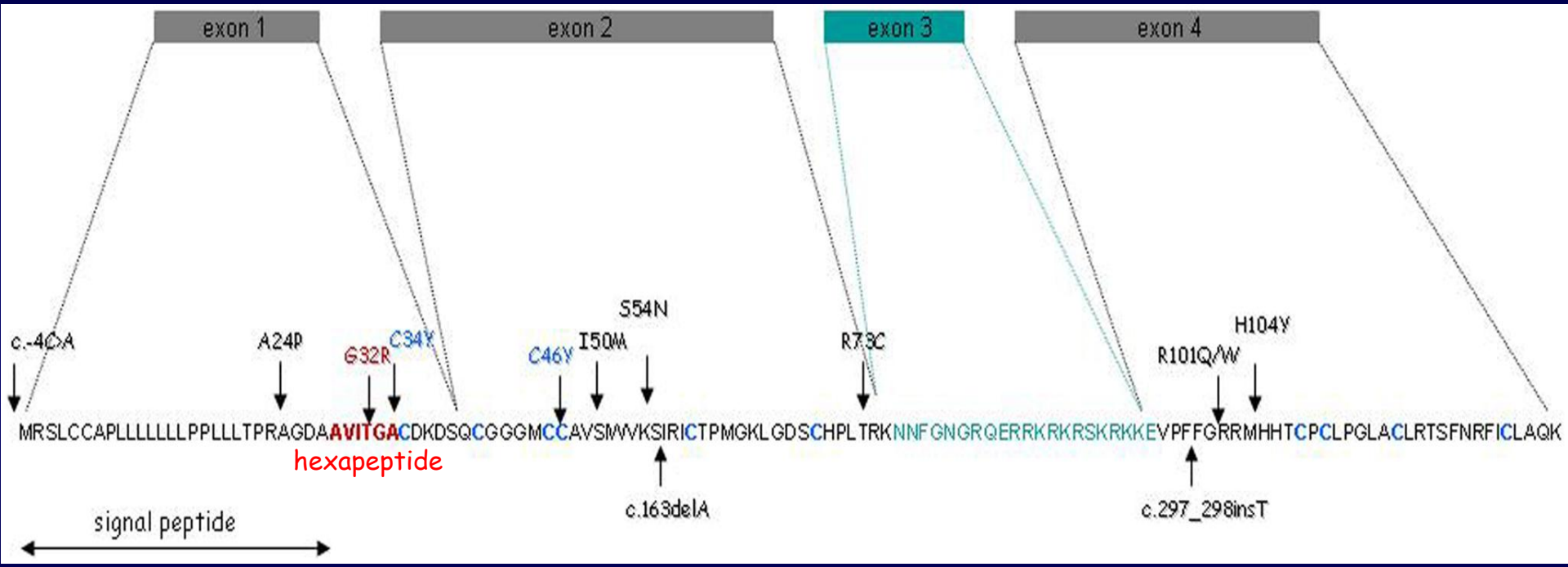
Autres Intervenants dans l'axe gonadotrope

- Migration des Neurones à GnRH
  - 1- Prokinéticines
  - 2- Sémaphorine a3

Reproduction et Migration Neuronale
Neurones à GnRH



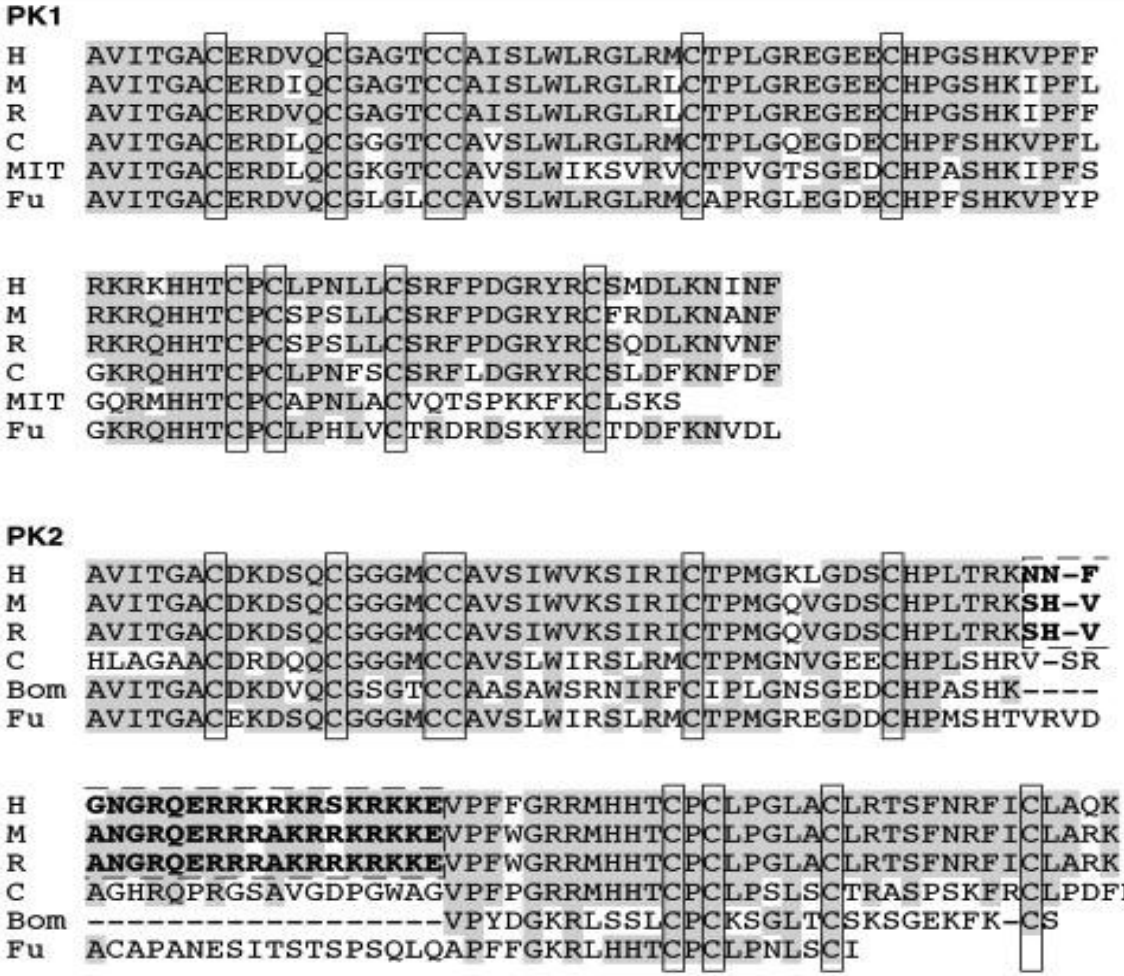
Axe des Gonades / Reproduction
1- Prokinéticines (PROK1 et PROK2)



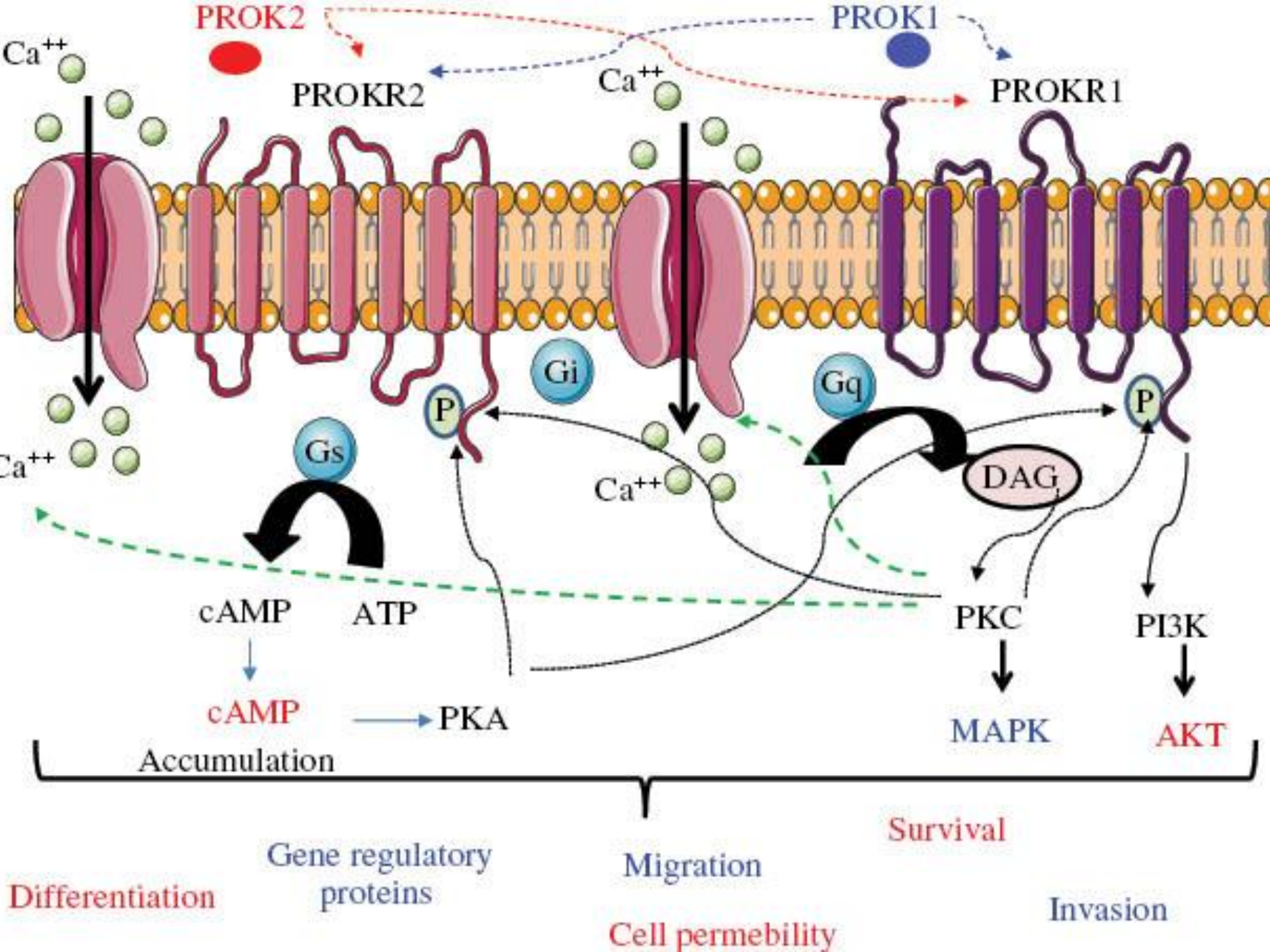
Ovaire, Testicule Cortico-surrénale, Placenta, SNC

L. Griene / Février 2020

1- Prokinéticines (PROK1 et PROK2)



PROK2 et PROK2R : - Régule l'axe gonadique : migration des neurones à GnRH :
Placode olfactive → Nerfs voméro-nasaux → Aire Préoptique
- Neurogenèse du bulbe olfactif


PROK2
PROK1
Ca++
PROKR2
Ca++
PROKR1
Gi
Gq
P
P
Gs
Ca++
Ca++
DAG
cAMP
ATP
PKC
PI3K
cAMP
PKA
MAPK
AKT
Accumulation
Survival
Gene regulatory proteins
Migration
Differentiation
Invasion
Cell permebility

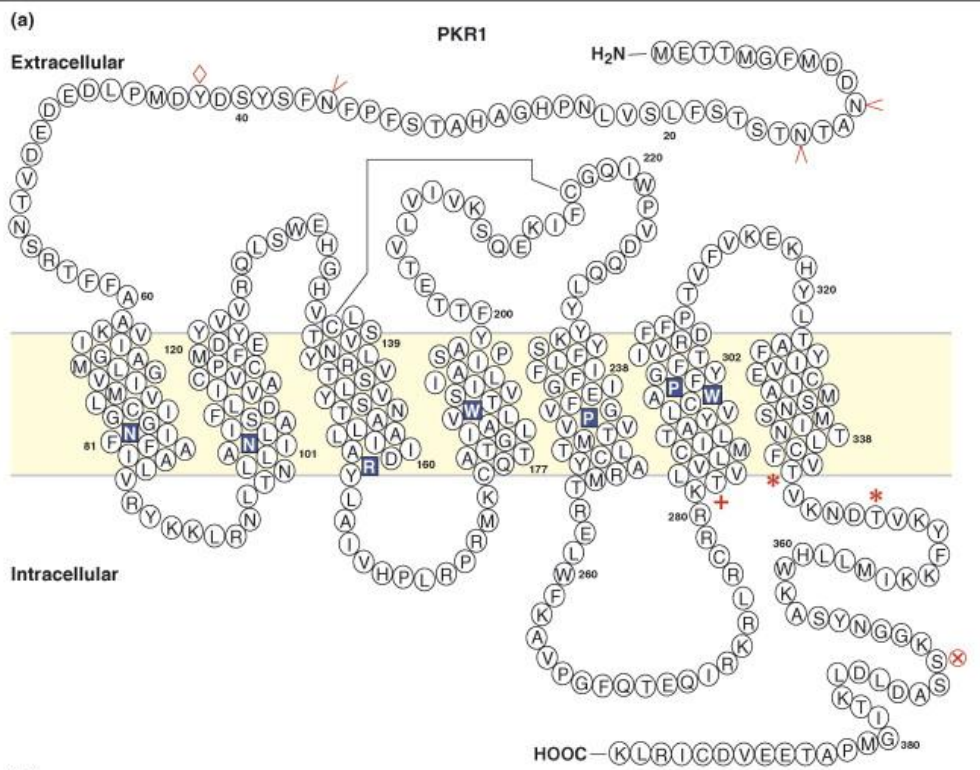
PROK1 et PROK2

et leurs récepteurs (PROKR1 et PROKR2)

PROK2 et PROK2R :
Régule l'axe gonadique (migration des neurones à GnRH à partir des bulbes olfactifs)

Altérations génétiques de PROK2 ou PROK2R = Syndrome de Kallman (Hypogonadisme Hypophysiotrope + Anosmie)

L. Griene / Février 2020

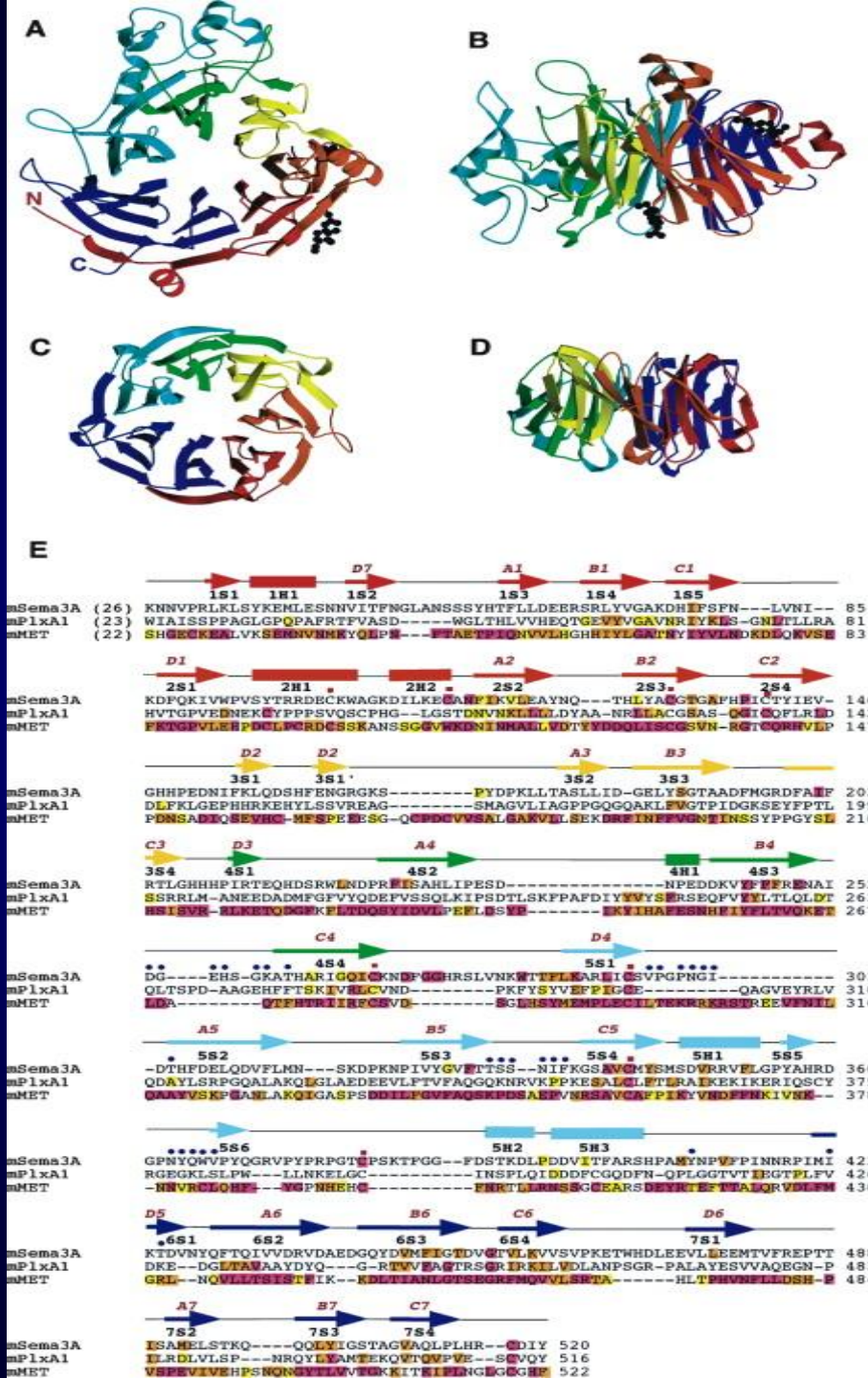


Axe des Gonades / Reproduction
2- Sémaphorine 3a

Sémaphorine type 3 A (Sema3a), joue un rôle majeur dans le processus de migration des neurones à GnRH.

Ce ligand va ainsi participer au guidage de ces neurones le long des axones voméro-nasaux.

Axe des Gonades
Reproduction
Sémaphorine 3a
Structure



Axe des Gonades / Reproduction

- LH / FSH
- E_2, P_4, T
- Inhibines / Activines
- GnRH / GAP
- Kisspeptines
- GnIH / RFamides
- Prokinéticines
- Sémaphorine 3a

- Quel sera le prochain facteur ?????